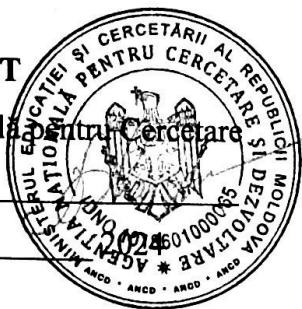


RECEȚIONAT

Agencia Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare



AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2024

privind implementarea proiectului din cadrul concursului
Program de postdoctorat (2023-2024)

Proiectul Sinteza controlată stereo și regio a moleculelor policiclice bioactive pe bază de compuși carbonilici din seria oxindol, naftochinonă și androsteron

Cifrul proiectului 23.00208.5007.04/PD II

Prioritatea strategică Competitivitate economică și tehnologii inovative

Rectorul

Igor ȘAROV
(numele, prenumele)


(semnătura)

Președintele Consiliul Științific

Georgeta STEPANOV
(numele, prenumele)

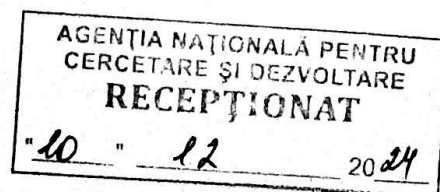

(semnătura)

Conducătorul proiectului

Natalia SUCMAN
(numele, prenumele)



Chișinău 2024



No 696

43

1. Scopul etapei 2024 conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

Obiectivul principal al propunerii constă în elaborarea metodelor stereo- și regioselective de sinteză a compușilor policiclici în baza substanțelor carbonilici steroizi; elucidarea mecanismelor de reacție și a condițiilor optime de obținere a compușilor indicați, sinteza dirijată a compușilor noi cu potențialul înalt de activitate biologice.

2. Obiectivele etapei 2024 (obligatoriu)

1. Elaborarea unei concepții noi în sinteza organică fină, bazată pe utilizarea substanțelor carbonilici în construirea moleculelor chirale pentru necesitățile industriei farmaceutice și agricole.
2. Obținerea noilor cunoștințe fundamentale în domeniul stabilirii influenței factorilor structurali, sterici și electronici asupra proceselor de formare chemo-, regio- și stereoselective a legăturilor C-C, C-N și C-O în moleculele compușilor oxindolici, naftohinonici și steroizi.
3. Determinarea bioactivității compușilor sintetizați virtual, *in vitro* (în colaborare cu Institutul Rega (Leuven, Belgia).
4. Determinarea structurii și stereochemiei compușilor noi sintetizați prin metode spectrale moderne de cercetare și prin metoda difracției cu raze X.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. Selectarea condițiilor pentru sinteza moleculelor hibride ale steroizilor cuplate cu inelul 1,2,3 - triazolic.
2. Obținerea moleculelor nedescrise anterior pe bază de steroizi.
3. Determinarea activității împotriva cancerului de prostată.
4. Formarea și redactarea tezei de doctor

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. Au fost sintetizate și caracterizate 18 substanțe noi, care conțin în structura scheletului steroid al un inel triazolic inelul imidazolic (6 compuși).
2. Toți compuși au fost trimiți în Belgia unde au fost efectuate testări biologice anticanceroase (împotriva Adenocarcinomului Pancreatic, Carcinomului Colorectal, Glioblastomului, Carcinomului Pulmonar, Leucemiei Limfoblastice Acute, Leucemiei Mieloide Acute, Leucemiei Mieloide Cronice, precum și împotriva Limfomului non-Hodgkin (23 compuși). iar patru din ei au fost trimiți în Germania la testarea proprietăților contra malarie. 10 substanțe au fost trimiți în Belarus pentru testarea activității împotriva cancerului de prostată.
3. Formarea tezei de doctor este finisată la 80%.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu)

Cancerul rămâne o provocare majoră în sănătatea globală cu aproximativ 10 milioane de decese anual. Tratamentele convenționale, inclusiv chimioterapia, suferă adesea de lipsă de selectivitate, rezultând în efecte secundare severe și eficacitate limitată din cauza mecanismelor de rezistență către medicamente. În acest context, dezvoltarea de noi agenți terapeutici ar putea oferi soluții promițătoare pentru combaterea cancerului cu mai puține efecte secundare și o eficiență sporită. Structura steroidică ce conține grupări carbonilice este deosebit de interesantă datorită capacității sale de a suferi transformări structurale neobișnuite, precum regrupări scheletice și izomerizări, în prezența diferiților catalizatori. Aceste procese deschid perspective

unice în chimia organică și chimia medicinală. Astfel, nu doar obținerea de noi substanțe cu activitate biologică este relevantă, ci și înțelegerea mecanismelor acestor reacții complexe.

Derivații steroidilor funcționalizați cu fragmente azolice obținuți pe bază compușilor carbonilici ca un obiect al cercetărilor au fost selectate din următoarele motive:

- *Potentă activitate anticancerigenă:* Compușii cu grupări azolice au demonstrat efecte promițătoare în testări anti-cancer, similar cu succesul abirateronului folosit în tratamentul cancerului de prostată.
- *Cancerul de prostată:* Este una dintre cele mai frecvente forme de cancer la bărbați.
- *Flexibilitate chimică:* Fragmentele azolice permit modificarea structurilor pentru îmbunătățirea selecției și reducerea toxicității.
- *Mecanisme de acțiune clare:* Compușii cu azoli pot interacționa cu diferite ținte biologice, cum ar fi enzima CYP17A1, oferind o abordare eficientă în tratament.

În chimia organică, metodele de obținere a 1,2,3-triazolilor din azide corespunzătoare prin metoda click chemistry în prezența sărurilor de cupru monovalent sunt bine cunoscute. Acesta este, probabil, unul dintre cele mai rapide și convenabile procedee. Astfel, au fost sintetizați mai întâi derivații azidici cu structură steroidică **3** și **4** din compușii **1a,b**, care au fost oxidați pînă la epoxizi, care ulterior au fost deschiși cu obținerea azidelor respective (Fig.1).

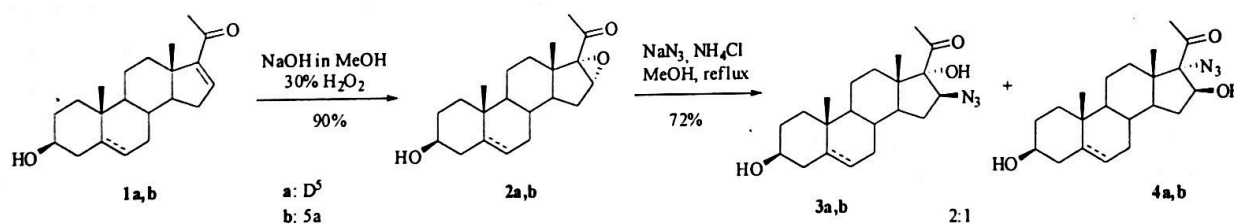


Fig.1. Schema obținerii azidelor steroidelor.

Din literatura de specialitate se cunoaște că artemisinină și derivații săi, precum și compusul **5** (Fig.2), posedă activități anticanceroase. Ideea etapei următoare a fost să hibridizăm două molecule, sperând la un efect de sinergie. Însă, spre regret, această reacție a produs câteva surprize neplăcute. În primul rând, după izolarea produselor, s-a constatat faptul că, în condițiile reacției, au fost obținute substanțe cu scheletul regrupat, în care ciclul D s-a transformat dintr-un ciclu cu cinci atomi într-unul cu șase. Totuși, se știe că, în special, cancerul de prostată este sensibil la compuși cu schelet steroidic. Al doilea fapt neplăcut a fost hidroliza moleculei de artemisinină, ceea ce a dus la formarea unui 1,2,3-triazol neașteptat cu masă moleculară redusă. În cazul azidului saturat au fost observate aceleași procese. Trebuie menționat faptul că din masa reactantă a fost izolat, în cantități mici, și produsul hidrolizat neregrupat **8b**, ceea ce este important pentru evaluarea relațiilor structură-bioactivitate.

În Tabelul 1 sunt prezentate datele de evaluare a citotoxicității compușilor sintetizați pe opt linii de celule de cancer tumoral și hematologic. Toate testările au fost efectuate la Institutul Medicinal Rega din Leuven, Belgia. Datele obținute confirmă că atât hidroliza, cât și regruparea duc la valori reduse de inhibare.

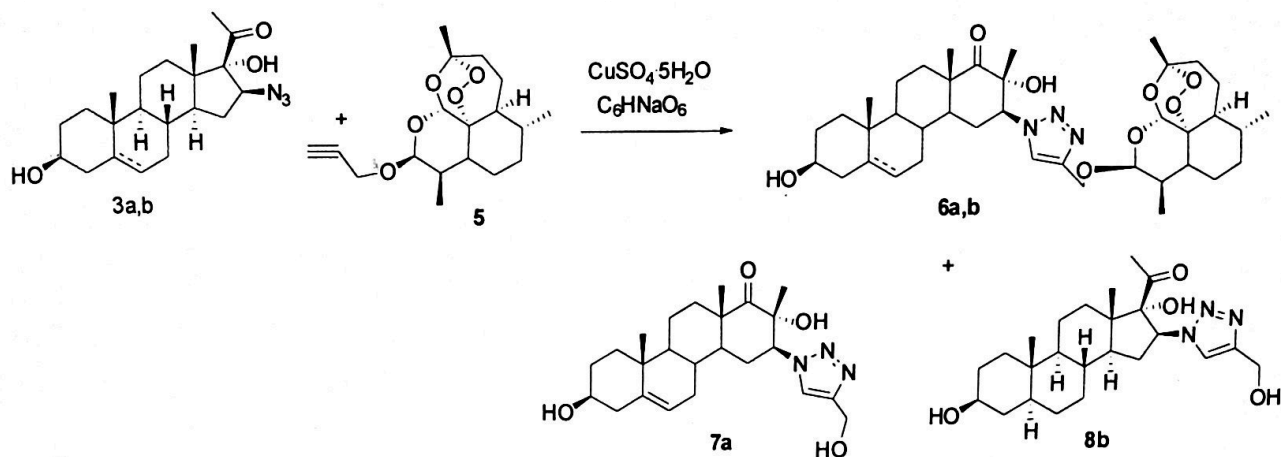


Fig.2. Sinteza 1,2,3-triazolilor prin metoda click-chemistry.

Pentru a confirma presupunerea noastră că mediul reacțional joacă un rol decisiv în procesul de regrupare a scheletului, am creat condiții de reacție fără adăugarea artemisinininei. Ca rezultat, a fost izolat direct azidul regrupat. Posibilitatea acestui proces a fost, de asemenea, confirmată de datele din literatură, unde se menționează că ionul de cupru monovalent joacă un rol esențial în regruparea moleculelor steroidice de acest tip. Astfel, utilizarea metodei de click chemistry pentru obținerea derivaților triazolici în cazul nostru a devenit nejustificată, iar noi am fost nevoiți să renunțăm la ideea de a obține astfel de derivați.

Următoarea etapă a cercetărilor noastre a fost obținerea derivaților stereoizi din seria pregnan, care conțin în structura lor un fragment imidazolic. În acest scop, epoxidul inițial a fost deschis în mediu de metanol absolut saturat cu hidrocioră la temperaturi scăzute, ceea ce a dus la formarea compușilor 11 (Fig.3). Ulterior, prin interacțiunea acestora cu imidazoli N-substituiți, s-au obținut sărurile corespunzătoare 12, cu randamente excelente.

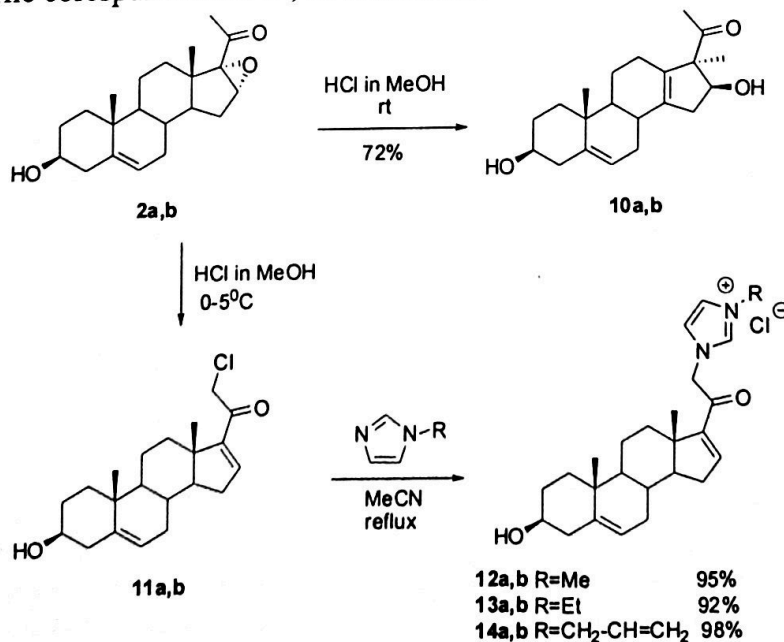


Fig.3 Sinteza sărurilor imidazolie ai stereoizilor.

Analiza activității anticanceroase a seriei de compuși obținuți a arătat că compusul **11b** manifestă o activitate semnificativă împotriva tuturor liniilor celulare, iar compușii **13b** și **14b** sunt activi împotriva celulelor de carcinom pulmonar (Tabelul 1).

Tabel 1

Citotoxicitatea compușilor (IC₅₀, μM)

Compuș	Capan-1		HCT-116		LN229		NCI-H460		DND-41		HL-60		K562		Z138	
	Pancreatic Adenocarcinom a		Colorectal Carcinom a		Glioblastom a		Lung Carcinom a		Acute Lymphoblastic Leukemia		Acute Myeloid Leukemia a		Chronic Myeloid Leukemia a		non-Hodgkin Lymphom a	
	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2
3b	23,6	34,4	-	99,9	-	-	58,9	-	46,4	-	23,4	22,5	-	-	37,1	29,2
3a	-	-	-	-	18,3	18,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6a	34,7	29,0	-	73,8	27,6	30,0	-	-	39,9	47,4	39,3	32,5	-	-	36,7	28,4
7a	-	61,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6b	11,6	7,3	55,9	49,7	-	-	83,8	71,5	10,0	13,2	16,3	19,5	45,0	30,8	16,5	16,6
8b	38,5	30,4	-	85,6	45,8	38,1	-	-	29,6	39,8	41,0	26,3	-	88,6	37,8	34,2
11a	45,1	54,0	-	-	74,2	-	88,6	-	79,0	76,1	33,7	40,6	90,4	-	36,4	38,7
11b	1,5	1,6	2,3	1,7	2,0	1,1	6,4	3,9	0,8	1,6	1,4	1,7	5,8	2,1	1,8	1,6
12a	44,8	51,3	-	98,6	85,3	46,5	17,0	11,6	74,1	50,0	57,8	47,5	-	-	46,4	38,6
12b	14,9	41,0	28,5	46,9	44,3	27,1	-	-	52,1	45,5	25,1	19,2	-	62,1	26,1	21,6
14b	41,7	45,4	41,6	-	24,1	-	13,6	13,1	32,6	-	12,2	-	40,8	-	11,4	10,6
14a	12,4	14	21,0	40,7	39,9	21,9	6,1	8,1	41,6	29,9	18,2	19,9	90,4	50,8	20,7	13,6
13b	10,2	10,0	36,9	35,7	18,5	12,6	2,7	4,3	29,1	19,5	12,7	10,3	36,1	35,7	10,1	9,3
13a	18,8	23,8	26,9	41,9	27,7	25,7	17,8	9,8	47,1	45,5	23,4	29,8	72,7	72,5	15,2	20,9
19a	3,6	5,6	18,9	11,7	15,5	12,1	30,9	59,1	8,6	12,9	7,8	8,1	62,1	-	7,5	7,6
19b	4,7	6,0	9,4	7,2	4,3	8,7	33,4	45,0	8,8	12,3	6,0	7,0	18,6	18,9	6,5	6,4
2a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etoposid	0,1	0,1	1,4	5,6	1,6	1,7	7,8	4,6	0,2	0,2	0,2	0,4	1,7	2,6	0,4	0,3
Nocodazo	0,02	0,02	0,11	0,16	0,09	0,08	0,14	0,12	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03
Abirateron	-	-	-	-	23,9	24,5	-	-	14,3	12,3	16,1	16,9	-	-	14,0	12,0
Abirateron Acetat	11,6	10,7	16,9	14,5	13,9	16,9	18,9	23,2	12,5	13,2	14,6	16,1	20,2	14,5	13,1	13,8

*- >100

A fost evaluată activitatea antiproliferativă a acestui grup de compuși asupra a trei linii de cancer de prostată. Această analiză a fost realizată de un grup de cercetători din Belarus. La fel ca și în cazurile precedente, cel mai activ s-a dovedit a fi compusul **11b** împotriva tuturor liniilor celulare, în timp ce **14b** și **13b** au fost active împotriva doar unei linii de celule de cancer de prostate (Tabelul 2).

Activitatea antiproliferativă a compușilor pe celule de cancer de prostată (IC₅₀, μM)

Compus	LNCaP		PC3		22Rv1	
	cu ser	fără ser	cu ser	fără ser	cu ser	fără ser
3a	>50	>50	>50	>50	>50	>50
3b	>50	>50	>50	>50	>50	>50
11a	>50	45.62±6.2	>50	>50	>50	>50
11b	4.33±0.03	2.17±1.20	10.62±0.24	3.27±0.28	1.70±0.91	0.68±0.30
12a	>50	10.05±1.05	>50	>50	>50	45.64±6.17
12b	>50	17.72±0.45	>50	>50	>50	45.26±6.70
13b	29.73±10.09	4.07±0.47	>50	42.82±3.01	>50	30.04±10.27
13a	>50	13.00±1.48	>50	>50	>50	46.03±5.62
14b	49.23±1.10	5.13±1.65	>50	46.60±4.82	27.86±8.37	44.50±7.79
14a	48.18±2.57	14.42±4.19	>50	>50	48.47±2.16	>50
Abirateron acetat	>50	7.38±1.27	>50	31.44±3.51	>50	18.66±2.02
Abirateron	>50	>50	>50	>50	>50	>50

Cei mai puternici agenți anticancerigeni au fost, de asemenea, evaluați pentru potențialul lor citotoxic asupra celulelor mononucleare normale din sângele periferic (PBMC). În general, s-a observat doar un impact minim asupra viabilității acestor celule normale, chiar și la cea mai mare concentrație testată (100 μM).

Următorul pas a fost obținerea derivaților triazolici pe baza p-nitrozidului și benzilaminei (Fig.4). Ca rezultat al reacției efectuate, au fost obținuți compușii 19, care, în urma hidrolizei, au condus la formarea compușilor 20. Pentru compușii 19 a fost evaluată activitatea anticanceroasă, care a demonstrat o activitate moderată.

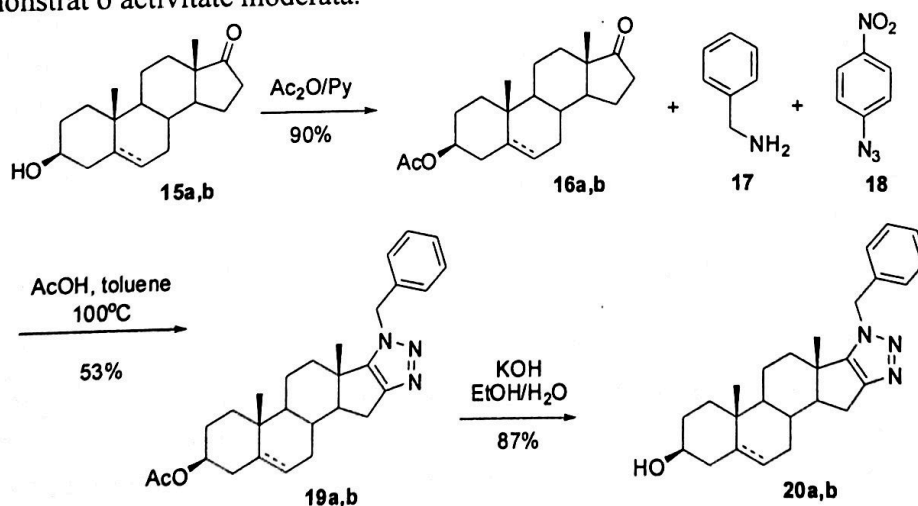


Fig.4. Schema sintezei substanțelor 20.

Ulterior, benzilamina a fost înlocuită cu etilenfenilamină în configurațiile S și R (Fig.5), ceea ce a condus la produsele de reacție 23 și 25, pentru care așteptăm rezultatele activității biologice în viitorul apropiat.

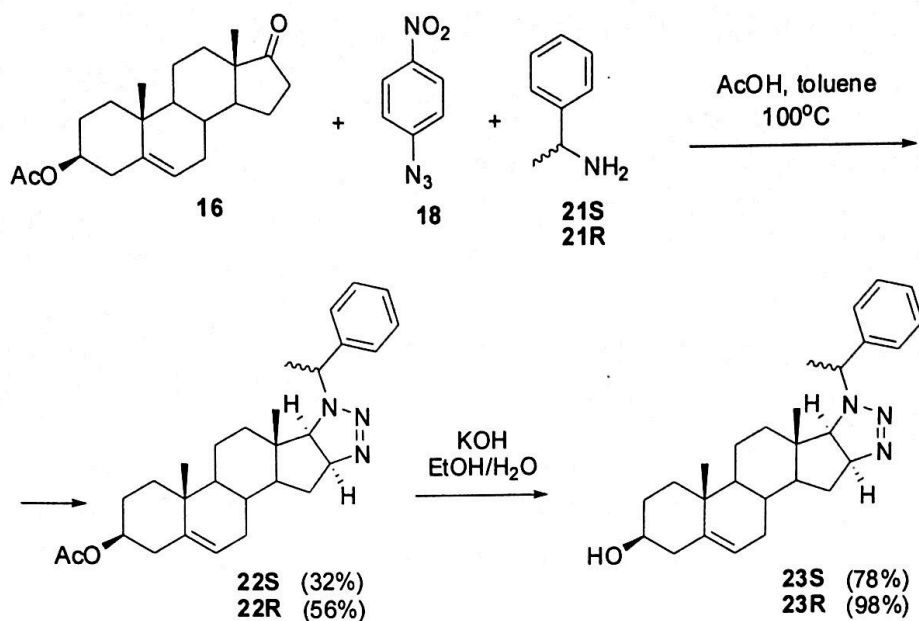


Fig.5. Schema sintezei derivațiilor 23.

6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice

în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare) au fost prezentate 3 prezentări de poster la 2 conferințe:

1. *International symposium on non-canonical nucleic acids ANNA-2024*, 24-26 October 2024, Portoroz, Slovenia.
2. *25th Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting*, 18 – 19 September 2024, University of Rijeka, Rijeka, Croatia.

în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova) au fost prezentate 3 prezentări de poster la conferința:

1. *10th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (MSCMP)*, 1-4 October 2024, Chisinau, Moldova.

în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională au fost prezentate 1 comunicarea orală și 7 prezentări de poster la 3 conferințe:

1. *Al X-lea congres al farmaciștilor din Republica Moldova cu participare internațională*, 22 noiembrie 2024, Chișinău, Moldova.
2. *Conferința științifică națională cu participare internațională „INTEGRARE PRIN CERCETARE ȘI INOVARE” dedicată Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare*, 7-8 noiembrie 2024, Chișinău
3. *National Conference with international participation „Natural sciences in the dialogue of generations”*, September 12-13, 2024, Chisinau, Republic of Moldova

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)

Cancerul reprezintă o provocare majoră la nivel global, având un impact profund asupra sănătății publice și economiilor naționale. Rezultatele acestui proiect au un impact semnificativ datorită potențialului lor de a contribui la dezvoltarea unor agenți terapeutici noi, cu activitate anticancerigenă sporită și efecte secundare reduse.

Impact științific:

- A fost extinsă biblioteca de compuși steroizi cu fragmente azolice, recunoscuți pentru activitatea lor anticancerigenă. Studiile experimentale au demonstrat eficiența unor compuși, precum 11b, împotriva liniilor multiple de celule tumorale, inclusiv cancer de prostată și carcinom pulmonar.
- S-a dezvoltat o metodologie detaliată pentru obținerea derivaților steroizi și triazolici, care poate servi ca bază pentru cercetări ulterioare în domeniul chimiei medicinale.

Impact social:

- Proiectul contribuie la lupta împotriva cancerului, o problemă globală care afectează milioane de oameni anual. Dezvoltarea unor tratamente mai eficiente poate îmbunătăți calitatea vieții pacienților și poate reduce povara tratamentelor convenționale.
- Testările biologice, efectuate la nivel internațional, reflectă colaborarea între instituții și evidențiază importanța cercetării multidisciplinare pentru probleme de sănătate globale.

Impact economic:

- Sinteza unor compuși cu eficiență sporită și costuri reduse deschide oportunități pentru dezvoltarea unor terapii accesibile și pentru atragerea de investiții în industria farmaceutică.
- Rezultatele obținute pot stimula interesul sectorului farmaceutic pentru colaborări ulterioare și aplicarea cercetărilor în dezvoltarea de medicamente inovatoare.

8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (opțional)

Universitatea de Medicină și Farmacie din Moldova – testarea activității antimicrobiene efectuată pe tulpini de bacterii și fungi.

Laboratorul de Imunologie și Protecția Viței de Vie, Institutul Științifico-Practic de Horticultură și Tehnologii Alimentare – testarea activității antivirale in vivo.

Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor – testarea activității antivirale a compușilor sintetizați in vitro.

9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (opțional)

Institutul de Chimie Bioorganică, Academia Națională de Științe a Belarusului, Belarus – testarea compușilor pentru activitatea împotriva cancerului de prostată, publicarea unui articol comun în revista Q2, brevetarea comună a compusului activ.

Laboratorul de Virologie și Chimioterapie, Institutul Rega pentru Cercetări Medicale, Departamentul de Microbiologie, Imunologie și Transplant, KU Leuven, Leuven, Belgia – determinarea citotoxicității compușilor sintetizați pe celule din 8 tipuri de cancer, publicarea unui articol comun în revista Q2.

Laboratorul de Chimie Medicinală, Institutul Rega pentru Cercetări Medicale, Departamentul de Științe Farmaceutice și Farmacologice, KU Leuven, Leuven, Belgia – determinarea viabilității celulelor normale în prezența compușilor sintetizați, efectuarea modelării moleculare a

interacțiunii compușilor sintetizați cu enzima CYP17, publicarea unui articol comun în revista Q2.

Departamentul de Polimeri Anorganici, Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România – realizarea analizei cu raze X, înregistrarea spectrelor RMN.

Department of Pharmacy, School of Health, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Grecia – realizarea modelării moleculare (docking molecular) și alte investigații computaționale, determinarea activităților antiinflamatorii și antifungice, publicarea unui articol comun în revista Q2.

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România – pe baza rezultatelor obținute în cadrul acestui proiect, a fost depus un proiect bilateral comun.

Universitatea „Al. I. Cuza” din Iași, România – a fost depus un proiect bilateral comun.

Universitatea Heidelberg, Institutul de Chimie Anorganică, Heidelberg, Germania – pe baza rezultatelor obținute în cadrul acestui proiect, a fost depus un proiect bilateral comun în cadrul concursului ProMoMo.

10. Dificultățile în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (opțional)

În urma implementării proiectului au apărut câteva dificultăți. Prima dificultate a fost legată de întârzierea primirii reactivilor în anul 2023, din cauza problemelor cu achizițiile publice. La sfârșitul lunii decembrie au fost recepționați reactivii necesari pentru realizarea unor sinteze planificate pentru semestrul al doilea al anului 2023. Prin urmare, în anul 2024, o parte din timpul alocat altor etape a fost utilizată pentru realizarea sarcinilor din etapa precedentă. Ca rezultat, substanțele sintetizate au fost trimise pentru testare biologică în Belgia abia în luna august 2024, iar rezultatele sunt așteptate la sfârșitul lunii decembrie 2024 – începutul lunii ianuarie 2025. Acest fapt nu permite finalizarea discuției și a părții experimentale din capitolul al doilea al tezei de doctorat habilitat.

A doua dificultate a constat în defectarea, în cadrul Institutului de Chimie, a unui aparat foarte important pentru chimiștii organici – spectrometrul RMN, esențial pentru determinarea sau confirmarea structurii compușilor, precum și pentru descrierea caracteristicilor acestora. Problema a fost parțial soluționată prin trimiterea probelor pentru analiză la Iași, însă acest lucru a încetinit într-o oarecare măsură ritmul de realizare a lucrărilor.

11. Recomandări, propuneri (opțional).

--

Conducătorul de proiect _____

Natalia SUCMAN

Data: _____

5.12.2024

L.Ș.



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2024 în cadrul proiectului**

Sinteza controlată stereo și regio a moleculelor policiclice bioactive pe bază de compuși
carbonilici din seria oxindol, naftochinonă și androsteron

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

1.2. monografii naționale

SUCMAN, N. (ICh al USM), MACAEV, F(ICh al USM) . Steroizi anabolizanți. Chișinău: Editura USM, 2024. – 200 p. ISBN 978-9975-62-710-8.

3. **Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale**

Redactor principal la ChemJMold

4. **Articole în reviste științifice**

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

1. SUCMAN, N., STINGACI, E., LUPASCU, L., SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., SHOVA, S., PETROU, A., GLAMOČLIJA, F., SOKOVIĆ, M., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New 1*H*-1,2,4-Triazolyl Derivatives as Antimicrobial Agents. *Chem. Biodiversity*, 2024, e202400316. (IF 2.9) <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400316>
2. SUCMAN, N.S.(ICh al USM), BILAN, D.YA.(ICh al USM)COJOCARI, S.V.(ICh al USM), POGREBNOI, V.S.(ICh al USM), STÎNGACI, E.P.(ICh al USM), KHRIPACH, V.A., ZHABINSKII, V.N., TSYBRUK, T.V., GRABOVEC, I.P., PANIBRAT, O.V., PERSONS, L., SCHOLS, D., FROEYEN, M., SHOVA, S., DE JONGHE, S., MACAEV, F.Z(ICh al USM). Steroidal 21-imidazolium salt derivatives: Synthesis and anticancer activity. *Steroids*, 210, 2024, 109475, ISSN 0039-128X, (IF 2,1) <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2024.109475>

6. **Articole în materiale ale conferințelor științifice**

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

ЗВЯГИНЦЕВА, М., СУКМАН, Н., МАКАЕВ, Ф. Получение производных класса пиразола гетероциклизации 1,2,4-триазилилэтанонов. În: Conferința științifică națională cu participare internațională „INTEGRARE PRIN CERCETARE ȘI INOVARE” dedicată Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare, 7-8 noiembrie 2024, Chișinău (in pres)

7. **Teze ale conferințelor științifice**

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. GORINCIOI, E., POGREBNOI, V., SUCMAN, N., MACAEV, F. 6-(2,4-Dichlorobenzoyl)-7-(2,4-dichlorophenyl)indolo[3,4-jk]phenanthridin-5(4H)-one as a specific DNA binder recognizing two different G-quadruplex topologies. International symposium on non-canonical nucleic acids ANNA-2024, 24-26 October 2024, Portoroz, Slovenia. Book of abstracts, pag. 52. https://www.slommr.si/anna_2024/ANNA2024BookOfAbstracts.pdf
2. SUCMAN, N. Analysis of the addition of 2-hydroxyjuglone and hydroxycitronellal by NMR În: "BOOK OF ABSTRACTS", Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting, 18 – 19 September 2024, University of Rijeka, Rijeka, Croatia, p. 55. https://ceum2024.hkd.hr/CEUM2024_Book_of_Abstracts.pdf
3. SUCMAN, N., POGREBNOI, V., BILAN, D., COJOCARI, S., MACAEV F. Juglone and butylamine reaction products: isolation and structural characterization. În: "BOOK OF ABSTRACTS", Central European NMR Symposium & Bruker Users Meeting, 18 – 19 September 2024, University of Rijeka, Rijeka, Croatia. P.56. https://ceum2024.hkd.hr/CEUM2024_Book_of_Abstracts.pdf

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

1. GORINCIOI, E., POGREBNOI, V., IUNAC, D., BALAN, G., ROTARU, A., SUCMAN, N., MACAEV, F. Antimicrobial, antiproliferative and DNA-interacting properties of 6-(2,4-dichlorobenzoyl)-7-(2,4-dichlorophenyl)indolo[3,4-jk]phenanthridin-5(4H)-one. În: 10th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (MSCMP), 1-4 October 2024, Chisinau, Moldova. Book of abstracts, ISBN 978-9975-62-763-4, pag. 107. https://mscmp.usm.md/wp-content/uploads/2024/10/MSCMP2024_Book_Abstracts.pdf
2. STINGACI, E.P., PETUHOV, O., SUCMAN, N.S., ȘTEFANEȚ, T., VALICA, V., MACAEV, F.Z. Thermogravimetric analysis of isatin β -ethyleneketals: implications for psychotropic drug development În: 10th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics (MSCMP), 1-4 October 2024, Chisinau, Moldova. Book of abstracts, ISBN 978-9975-62-763-4, pag. 128. https://mscmp.usm.md/wp-content/uploads/2024/10/MSCMP2024_Book_Abstracts.pdf

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. GORINCIOI, E., SUCMAN, N., POGREBNOI, V., MACAEV, F. 6-(2,4-Dichlorobenzoyl)-7-(2,4-dichlorophenyl)indolo[3,4-jk]phenanthridin-5(4H)-one presents anticancer and targeting the non-canonical dna structures effects. În: Al X-lea congres al farmaciștilor din Republica Moldova cu participare internațională, 22 noiembrie 2024, Rezumate, (in pres)
2. SUCMAN, N., ȘTÎNGACI, E., BILAN, D., MACAEV, F. Sinteza steroizilor noi cu fragment azolic pentru dezvoltarea medicamentelor împotriva cancerului. În: Al X-lea congres al farmaciștilor din Republica Moldova cu participare internațională, 22 noiembrie 2024, Rezumate, (in pres)

3. SUCMAN, N., MACAEV, F. Sinteza și evaluarea derivaților de naftochinonă pentru aplicații anticancerigene. În: Al X-lea congres al farmaciștilor din Republica Moldova cu participare internațională, 22 noiembrie 2024, Rezumate, (in pres)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

Brevet de invenție. 4894. 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 împotriva cancerului de prostată. MACAEV Fliur, MD; KHRIPACH Vladimir, BY; STÂNGACI Eugenia, MD; ZHABINSKII Vladimir, BY; SUCMAN Natalia, MD; HRABAVETS Iryna, BY; BILAN Dmitrii, MD; TSYBRUK Tatsiana, BY; COJOCARI Sergiu, MD. Cererea depusă 19.05.2023, BOPI nr. 5/2024

1. SUCMAN N., BILAN D., COJOCARI S., POGREBNOI V., STÎNGACI E., KHRIPACH V., ZHABINSKII V., TSYBRUK T., GRABOVEC I., PANIBRAT O., MACAEV F. *Anti-prostate cancer properties of imidazolium salts of 21-chloridepregnane derivatives*. PATENT APPLICATION P: a 2023 0010, INTERNATIONAL FAIR OF INNOVATION AND CREATIVE EDUCATION FOR YOUTH (ICE-USV). May 31 - June 02, 2024, Suceava, ROMANIA, p.75 (Diplomă și Medalia de Aur) <https://drive.google.com/file/d/1F3N-4RzW8Ah-jFhVISWLrsCEmriMuWZ6/view>
2. SUCMAN N., BILAN D., COJOCARI S., POGREBNOI V., STÎNGACI E., KHRIPACH V., ZHABINSKII V., TSYBRUK T., GRABOVEC I., PANIBRAT O., MACAEV F. *Anti-prostate cancer properties of imidazolium salts of 21-chloridepregnane derivatives*. PATENT APPLICATION P: a 2023 0010, INTERNATIONAL FAIR OF INNOVATION AND CREATIVE EDUCATION FOR YOUTH (ICE-USV). May 31 - June 02, 2024, Suceava, ROMANIA, p.75 (Premiu special) <https://drive.google.com/file/d/1F3N-4RzW8Ah-jFhVISWLrsCEmriMuWZ6/view> ;
3. MACAEV, F.; LUPASCU, G.; STANGACI, E.; POGREBNOI, S.; SUCMAN, N.; LUPASCU, L.; GAVZER, S.; CRISTEA, N. 1-((2-(2,4-Dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-4-(4-methyl-2-oxopentyl)-1H-1,2 bromide,4-triazol-4-ium and its use as an active remedy against the fungi *Fusarium avenaceum* and *Fusarium oxysporum*. PATENT APPLICATION: a 2022 0047 din 26.10.2022, EUROINVENT 2024, Iași, România (Diplomă și Medalia de Aur)
4. EREMIA, N., MACAEV, F., KRASOČIKO, P., COȘELEVA O., SUCMAN, N., POGREBNOI, S., MODVALA, S., MARDARI, T. Process of feeding bees. Cerere brevet/ Patent application: s 2023 0086/2023.10.31. The catalogue of inventions. International Exhibition of inventions and innovations"Traian Vuia", Timișoara, June-13-15, 2024, p.183 (Diplomă și Medalia de Aur). ISBN978-606-785-273-8.
5. MACAEV, F., EREMIA, N., COȘELEVA O., SUCMAN, N., POGREBNOI, S., LIZUNOVA, A., NEICOVCENA, I., JEREGHI, V. Process of feeding bees. Cerere brevet/ Patent application: s 2023 0094/2023.10.31. The catalogue of inventions. International Exhibition of inventions and innovations"Traian Vuia", Timișoara, June-13-15, 2024, p.184 (Diplomă și Medalia de Aur). ISBN978-606-785-273-8.

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024

Proiectul propus în anul 2024 are ca obiectiv principal dezvoltarea unor metode stereo- și regioselective de sinteză a compușilor policiclici pe baza substanțelor carbonilice, anume steroizii, elucidarea mecanismelor de reacție și optimizarea condițiilor de obținere a acestor compuși. Totodată, proiectul își propune sinteza dirijată a unor substanțe noi cu potențial biologic ridicat, relevante pentru domeniile farmaceutic și biomedical.

Obiectivele principale ale etapei 2024 includ: 1. Elaborarea unei noi concepții în sinteza organică fină, bazată pe utilizarea substanțelor carbonilice pentru construirea moleculelor chirale utilizate în industria farmaceutică și agricolă. 2. Obținerea cunoștințelor fundamentale despre influența factorilor structurali, sterici și electronici asupra proceselor de formare chemo-, regio- și stereoselective a legăturilor C-C, C-N și C-O în moleculele compușilor oxindolici, naftohinonici și steroizi. 3. Determinarea bioactivității compușilor sintetizați prin testări virtuale și *in vitro*. 4. Determinarea structurii și stereochemiei compușilor noi prin utilizarea metodelor spectrale moderne și a difracției cu raze X.

În cadrul proiectului în anul 2024 au fost realizate progrese importante. Au fost sintetizate și caracterizate 23 substanțe noi, incluzând compuși cu inele triazolice și imidazolice. S-au utilizat metode spectrale moderne pentru caracterizarea completă, iar structura și stereochemia acestora au fost confirmate prin difracție cu raze X. În plus, au fost optimizate condițiile de sinteză pentru molecule hibride ale steroizilor cuplate cu inele 1,2,3-triazolice. Toți compușii sintetizați au fost trimiși pentru testări biologice complexe în colaborare cu institute internaționale. La Institutul Rega (Belgia), aceștia au fost evaluați pentru citotoxicitate împotriva a opt linii de celule tumorale, incluzând adenocarcinom pancreatic, glioblastom, carcinom pulmonar și leucemii. În colaborare cu Institutul de Chimie Bioorganică din Belarus, au fost efectuate testări asupra cancerului de prostată. Au fost determinate compuși, care s-au remarcat prin activitatea lor ridicată împotriva tuturor liniilor celulare testate, confirmând potențialul lor ca agent anticancerigen promițător.

Rezultatele obținute au un impact științific semnificativ, contribuind la extinderea bibliotecii de compuși steroizi cu fragmente azolice, recunoscuți pentru activitatea lor anticancerigenă. Studiile efectuate oferă o bază solidă pentru cercetări viitoare în domeniul chimiei organice și medicinale. A fost dezvoltată o metodologie detaliată pentru obținerea derivaților steroizi și triazolici, care poate fi aplicată în sinteza unor agenți terapeutici cu activitate selectivă sporită.

Proiectul are un impact social/economic, contribuind la identificarea unor soluții terapeutice mai eficiente și mai puțin toxice, îmbunătățind perspectivele pentru tratamentele cancerului – o problemă globală cu un impact major asupra sănătății publice și economiilor naționale. Sinteza compușilor cu eficiență ridicată și costuri reduse deschide oportunități pentru dezvoltarea unor medicamente accesibile și pentru atragerea de investiții în sectorul farmaceutic.

În această etapă, rezultatele proiectului au fost prezentate sub formă de postere și comunicări orale la conferințe internaționale și naționale. Totodată, au fost publicate articole științifice în reviste internaționale cu factor de impact ridicat (Q2) și în culegeri ale conferințelor naționale cu participare internațională.

The proposed project for 2024 has the main objective of developing stereo- and regioselective synthesis methods for polycyclic compounds based on carbonyl substances,

namely steroids, elucidating the reaction mechanisms, and optimizing the conditions for the preparation of these compounds. The project also aims for the directed synthesis of new substances with high biological potential, relevant to the pharmaceutical and biomedical fields.

The main objectives for the 2024 stage include: 1. Developing a new concept in fine organic synthesis based on the use of carbonyl substances to build chiral molecules for the pharmaceutical and agricultural industries. 2. Gaining fundamental knowledge about the influence of structural, steric, and electronic factors on the chemo-, regio-, and stereoselective formation of C-C, C-N, and C-O bonds in the molecules of oxindole, naphthoquinone, and steroid compounds. 3. Determining the bioactivity of the synthesized compounds through virtual and in vitro testing. 4. Determining the structure and stereochemistry of the new compounds using modern spectral methods and X-ray diffraction.


Significant progress was made within the project in 2024. A total of 23 new substances were synthesized and characterized, including compounds with triazole and imidazole rings. Modern spectral methods were used for complete characterization, and their structure and stereochemistry were confirmed by X-ray diffraction. In addition, synthesis conditions for hybrid steroid molecules coupled with 1,2,3-triazole rings were optimized. All synthesized compounds were sent for complex biological testing in collaboration with international institutes. At the Rega Institute (Belgium), they were evaluated for cytotoxicity against eight cancer cell lines, including pancreatic adenocarcinoma, glioblastoma, lung carcinoma, and leukemia. In collaboration with the Institute of Bioorganic Chemistry in Belarus, testing for prostate cancer was performed. Compounds showing high activity against all tested cell lines were identified, confirming their potential as promising anticancer agents.

The obtained results have a significant scientific impact, contributing to the expansion of the steroid compound library withazole fragments, recognized for their anticancer activity. The studies conducted provide a solid foundation for future research in organic and medicinal chemistry. A detailed methodology for obtaining steroid and triazole derivatives has been developed, which can be applied in the synthesis of therapeutic agents with enhanced selective activity.

The project has a social/economic impact, contributing to the identification of more effective and less toxic therapeutic solutions, improving prospects for cancer treatments – a global issue with a major impact on public health and national economies. The synthesis of high-efficiency and low-cost compounds opens opportunities for the development of affordable medicines and the attraction of investments in the pharmaceutical sector.

In this stage, the project results were presented in the form of posters and oral presentations at international and national conferences. Additionally, scientific articles were published in high-impact international journals (Q2) and in collections of national conferences with international participation.

Conducătorul de proiect

 / Natalia Sucman

Data:

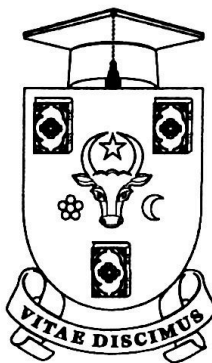
5.12.2024 ES



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

01/31/22

08.12.2024

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC al USM

EXTRAS

din proces-verbal nr.2
al ședinței din 05 decembrie 2024
a Consiliului Științific al Universității de Stat din Moldova

Au fost prezenți: 14 membri din 15

Obiect de referință:

*Aprobarea rapoartelor științifice anuale
ale programelor de postdoctorat*

Ca urmare a prezentării publice se aprobă rezultatele științifice anuale (2024), obținute în cadrul programul de postdoctorat *Sinteza controlată stereo și regio a moleculelor policiclice bioactive pe bază de compuși carbonilici din seria oxindol, naftochinonă și androsteron*, cu cifrul 23.00208.5007.04/PD II, conducător de proiect **Natalia SUCMAN**.

**Președintele Consiliului Științific
profesor universitar**

Secretar al ședinței



Georgeta Stepanov

Lilia Spînu

DEVIZUL DE CHELTUIELI PE ANUL 2024

Denumirea codurilor economice	Codul economic	Total	Inclusiv	
			Buget (resurse generale), mii lei	Cofinanțare mii lei
Burse de studii a studenților autohtoni	281211	118,8	118,8	
Deplasări de serviciu peste hotare	222720	31,2	31,2	
Total		150,0	150,0	0,0

Rector al USM

Igor ȘAROV
(numele, prenumele, semnătura)

Contabil (economist)

Raisa Crețu
(numele, prenumele, semnătura)

Conducătorul proiectului

SUCMAN Natalia
(numele, prenumele, semnătura)

LȘ



Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 parte integrantă a contractului de finanțare nr. 04PDII din 02 ianuarie 2024

Cifrul proiectului: 23.00208.5007.04/PD II

Denumirea codurilor economice	Codul economic	Aprobat (mii lei)	Precizat (mii lei)	Executat ANCD (mii lei)	Efectiv (mii lei)
Deplasări de serviciu peste hotare	222720	31,2	31,2	30,64	30,64
Bursele pentru studenții autohtoni	281211	118,8	118,8	118,8	118,8
Total		150,0	150,0	149,44	149,44

20-149 439,42 lei

Conducătorul organizației

SAROV Igor

(nume, prenume)

Contabil șef

COJOCARU Liliana

(nume, prenume)

Director Departament General Management Financiar

DOINA Aurica

(nume, prenume)

Șef departament management financiar în cercetare

PORUBIN Diana

(nume, prenume)

Conducătorul proiectului

SUCMAN Natalia

(nume, prenume)

Data: 24.03.2024 L.Ș.



(semnătura)

(semnătura)

(semnătura)

A receptionat
Responsabil ANCD

[Signature]

281211-118800
222720-30639,42
149

[Signature]

107
37