

## **RECEȚIONAT**

Agencia Națională pentru Cercetare și Dezvoltare

La data: \_\_\_\_\_

## **AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

### **RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL privind executarea proiectului din cadrul programului „Inițiative comune de cercetare-dezvoltare STCU”, 2017-2019**

Proiectul (titlul) ”Forme farmaceutice solide multicomponente nanodimensionale inovatoare care conțin hexamminecobalt (III) cu proprietăți antivirale și antibacteriene”

Cifrul Proiectului 17.80013.8007.10/6245STCUA

Direcția Strategică „Materiale, tehnologii și produse inovative”

termen de executare:” 31” iunie 2019

Directorul proiectului

MACAEV Fliur

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

Directorul instituției/consiliul științific

ARÎCU Aculina

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

L.Ș.

**Chișinău 2019**

## CUPRINS :

1. Lista executorilor (Anexa nr.1)
2. Obiectivele și sarcinile proiectului (până la o pagină)
3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului
4. Rezumat (până la 2 pagini)
4. Concluzii
5. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, SCOPES, JOP, IRSIS, NATO, etc.), inclusiv propunerile prezentate/câștigate în cadrul concursurilor naționale și internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat
6. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului (Anexa nr.2)
7. Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare (Anexa nr.3)

**Nota: Rezumatul proiectului obligatoriu se va prezenta în format electronic (pentru publicarea ulterioară pe pagina web)**

**Lista executorilor** (*funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura*)

<b>Nr d/o</b>	<b>Numele/Prenumele</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Funcția în cadrul proiectului</b>	<b>Semnătura</b>
1.	Macaev Fliur	Dr.hab.	Conducător	
2.	Pogrebnoi Serghei	Dr.	executant	
3.	Boldescu Veaceslav	Dr.	executant	în deplasare de lungă durată
4.	Stîngaci Eugenia	Dr.	executant	
5.	Sucman Natalia	Dr.	executant	

## 2. Obiectivele și sarcinile proiectului

Obiectivul principal al proiectului a fost obținerea compușilor complecși ai remediilor antivirale cu o eficiență mai înaltă și mai puține efecte adverse. În calitate de obiecții principale de studiu au fost cercetați compușii complecși ai triclorurii de hexammincobalt(III), clorurii de clorpentamincobalt(III), derivaților de 5-hidroxi-naftalin-1,4-dionei din *Juglans régia*, alcaloizii  $\beta$ -carbolinici din *Carex brevicollis D.C.*, derivații 4H-cromenei, 1,2,4-triazolilor, 3-amino-2-chinazolin-4-(3H)-onei, 1,3,4-oxadiazolelor și ai lichidelor ionice pe baza de dietanolamină.

Pentru realizarea obiectivelor propuse au fost stabilite următoarele sarcini:

- dezvoltarea protocoalelor pentru un design rațional supramolecular al solizilor multicompenți noi care conțin ingredient farmaceutice active și complecșii de hexammincobalt(III);
- obținerea compușilor complecși pe bază de triclorură de hexammincobalt(III) și clorură de clorpentamincobalt(III) cu compușii biologic activi din grupurile derivaților 5-hidroxi-naftalin-1,4-dionei din *Juglans régia*, alcaloizilor  $\beta$ -carbolinici din *Carex brevicollis D.C.*, derivaților 4H-cromenei, 1,2,4-triazolilor, 3-amino-2-chinazolin-4-(3H)-onei, 1,3,4-oxadiazolelor și ai lichidelor ionice;
- caracterizarea fizico-chimică a compușilor noi (co-cristalelor, sărurilor, solvaților, clatratorilor, hidraților) din punctul de vedere a structurii cristaline și a interacțiunilor inter- și intramoleculare;
- determinarea activității antivirale și antibacteriene a compușilor obținuți;
- determinarea toxicității compușilor obținuți.

## 3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului

Compușii organici naturali se diferențiază printr-o varietate înaltă de proprietăți fizice, chimice și biologice. Printre plantele răspândite pe teritoriul Moldovei, nucul (*Juglans regia*) conține în frunzele uscate acidul cafeic, nicotină, tocoferoli, pectat de calciu, tanine, acidul ascorbic și juglonă (5-hidroxi-1,4-naftochinonă). Juglona manifestă un spectru larg de activitate biologică: antimicrobiană, antifungică, antimicobacteriană, antihelmintică, antiproliferativă. În practica clinică această se folosește pentru tratamentul tuberculozei pielii, infecțiilor pielii cu stafilococi și streptococi, paradontozei etc. De asemenea, a fost propusă utilizarea juglonei în calitate de colorant pentru vopsirea părului, colorant pentru produse alimentare și conservant în băuturi nealcoolice etc.

Cele mai răspândite metode utilizate pentru extracția produselor naturale sunt distilarea cu abori de apă și extracția cu solvenți. Prima metodă este utilizată pentru un număr limitat de compuși în timp ce altă este mai universală.

La prima etapă a proiectului a fost confirmat că extracția treptată a frunzelor și coajei verde de nuci cu acidul clorhidric 5%, eter și benzen permite obținerea unui amestec de compuși (conform datelor CSS, IR), care include și 5-β-D-glucozidă de 1,4,5-trihidroxinaftalen.

Un alt obiect pentru extracție a compușilor biologic activi este *Cárex brevicóllis* din genul *Carex* al familiei *Cyperaceae*. Extractul de *Cárex brevicóllis* conține alcaloizii brevicolina și brevicarina.

Acțiunea farmacologică brevicolinei și brevicarinei se manifestă atât prin creșterea tonusului și a forței contracțiilor uterine, cât și prin acțiune ganglioblocantă. Brevicolina se recomandă pentru utilizarea în practica obstetrică pentru stimularea nașterii în caz de insuficiență a contracțiilor expulsive și la scurgere prematură a lichidului amniotic. Brevicarina a fost propusă în calitate de remediu antiaritmie. Participanții proiectului au brevetat anterior proprietățile antituberculoase ale brevicarinei și metoda de extracție a acesteea, ceea ce a creat o bază pentru studiul acestei substanțe în cadrul proiectului.

În producerea alcaloizilor principala etapă tehnologică este obținerea alcaloizilor-bază din materia primă vegetală *Carex brevicollis* D.C. Au fost extrași alcaloizii β-carbolinici: brevicarina și brevicolina. Materialul vegetal colectat a fost uscat într-o încăpere închisă și bine ventilată până la umiditate reziduală maximă de 5...7%. Iarba uscată s-a supus mărunțirii cu ajutorul unui dispozitiv pentru tăierea paielor și a măcinării unice într-un concasor cu ciocane cu diametrul orificiilor 5 × 25 mm. Ca rezultat, s-a obținut masa vegetală mărunțită și supusă extracției în contracurent cu soluția de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cu aplicarea a trei aparate-extractoare de tipul pâlniilor situate succesiv vertical unul asupra altuia. Randamentul alcaloizilor pe baza materiei prime vegetale utilizate constituie 0,2 - 0,3%.

Cel mai mare dezavantaj al studiilor contemporane privind structura moleculelor de hexammincobalt(III) a fost limita studiilor pe sistemele solide farmaceutice multicomponente care conțin această moleculă. O analiză detaliată a Cambridge Structural Database (CSD version 5.37 + 4 updates) a dat 27 de structuri de complecși cu legăturile de tip hidrogen [Co(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> cu anioni de sulfonat, disulfonat, și trisulfonat, și mono-, di-, și tetracarboxilat. Din aceștia a fost identificat numai un compus pe bază de lasalocid A care posedă activități antibacteriene și un efect cardiovascular pronunțat.

În cazul în care solventul este apa, moleculele de solvat de cobalt (III) sunt numite hidrați. Formarea sărurilor este definită ca transferul de protoni de la moleculele de hexammincobalt(III) spre molecula oaspete și acestea devin legate prin legăturile ionice. Într-un cocristal și un solvat, molecula oaspete se leagă de molecula de hexammincobalt(III) prin interacțiuni intermoleculare diferite de cele ionice, cum ar fi legăturile de tip hidrogen. În majoritatea cazurilor solvații compușilor medicamentoși sunt hidrați, deși pot fi și solvenți organici. Este important de menționat că coformatorii de co-cristale sunt niște molecule nevolatile la condițiile standard ale

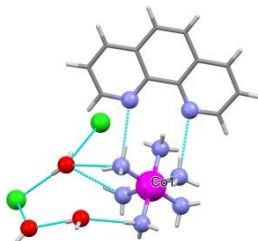
mediului ambiant. Existența spațiului care poate extinde sau contracta pentru a ajusta moleculele de solvent este importantă pentru formarea pseudopolimorfismului cu diferiți solvenți, independet dacă spațiul este unul intra- sau intermolecular. Utilizarea pseudopolimorfilor în medicină este o metodă utilă de obținere a polimorfilor specifici. La utilizarea pseudopolimorfilor în practică este necesar de a atrage atenția la procesele de dizolvare și transport molecular.

Pentru a reduce durata de tratament, frecvența și cantitatea de doze administrate ale agenților antivirali și antibacterieni, la fel ca și reduce efecte adverse, au fost propuse diferite sisteme multicomponente. Dezvoltarea sistemelor multicomponente nanoencapsulate ce conțin molecule de penta- și hexammincobalt (III) cu un efect antiviral și antibacterian este necesară pentru a substitui compușii față de care rezistența deja a fost înregistrată.

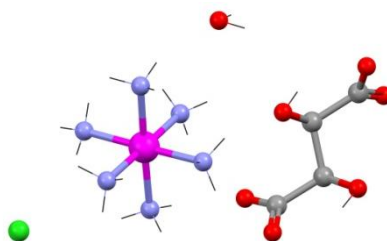
Este bine cunoscut faptul că tricolorură de hexamminacobalt(III) manifestă un potențial mare de inhibiție a replicării virusului neavând situri libere de coordonare și fără de a hidroliza oligonucleotidele.

În cadrul acestei etape a fost cercetată posibilitatea de obținere a sistemelor multicomponente prin incluziune în tricolorură de hexamminacobalt(III) a ligandului cu atom de azot sau grupare carboxilică.

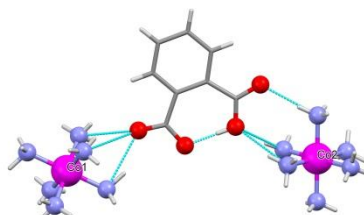
Prima sinteză s-a bazat pe principiul de echilibrare timp de o săptămână a sistemului compus din 1,10-fenantrolină cu tricolorură de hexamminacobalt(III) în metanol apos.



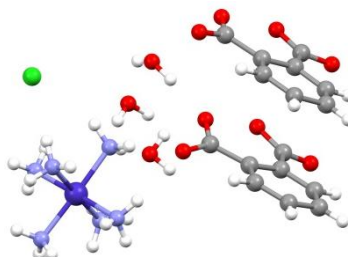
Conform datelor de analiza elementară și spectroscopiei în IR, produsul principal de reacție este un sistem multicomponent, structura căruia a fost de asemenea confirmată prin metoda de difractometrie cu raze X. Pe de altă parte a fost studiată posibilitatea de obținere a unui sistem cu participarea acidului tartric. A fost stabilit că în urma echilibrării sistemului format din acidul tartric și tricolorură de hexamminacobalt(III) în metanol apos timp de două zile s-a format un compus nou  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{tart}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , structura căruia a fost confirmată prin metoda de difractometrie cu raze X.



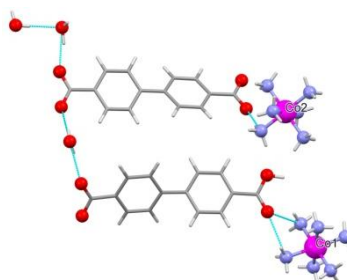
Ulterior, a fost studiată posibilitatea de obținere a unui sistem multicomponent cu acidul tereftalic. Astfel, în cazul raportului între compușii inițiali egal cu 1:1 a fost obținut un produs cristalin cu doi atomi de clor



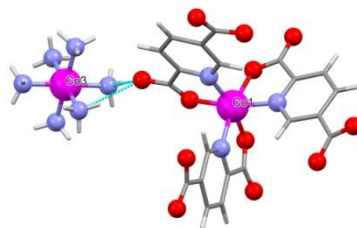
Creșterea cantității de acid dicarboxilic până la două echivalente duce la formarea unui alt tip de compus cu un atom de clor.



A fost stabilit că substituirea acidului tereftalic cu acidul difenil-4,4'-dicarboxilic duce la formarea unui singur tip de cristale  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6](\text{Hbdc})(\text{bdc}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

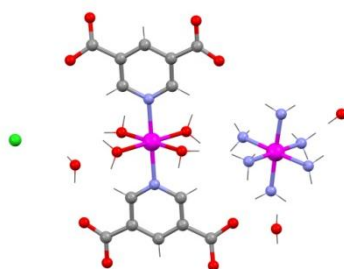


Următorul pas în studiile noastre a fost cercetarea influenței prezenței atomului de nitrogen asupra formării sistemelor pe baza de acizi dicarboxilici. În calitate de primul obiect s-a cercetat acidul 2,5-piridindicarboxilic.



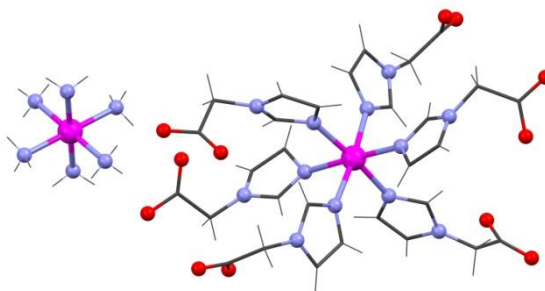
Compusul studiat  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_6]_{11}[\text{Co}^{\text{II}}(2,5\text{-pdc})_3]_8(\text{OH}) \cdot 84\text{H}_2\text{O}$  reprezintă un sistem multicomponent care include hexammincobalt(III) și cobalt (II) care are un sit coordinativ fără amoniu, este compus din doi atomi de nitrogen și  $\alpha$ -carboxilați de trei molecule de acid 2,5-piridindicarboxilic.

Interesul deosebit reprezintă influența schimbului poziției grupării carboxilice asupra tipului de substanță formată. În calitate de obiect s-a studiat acidul 3,5-piridindicarboxilic.



Conform datelor de analiză fizico-chimică, inclusiv rezultatelor obținute prin difractometrie cu raze X se formează un sistem din două molecule de piridină co cobalt care are un sit de coordonare liber de amoniu cu patru grupări carboxilice ale acidului 3,5-piridindicarboxilic în combinație cu molecula de clorură de hexammincobalt(III) cu formula generală  $\text{Co}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_6[\text{Co}^{\text{II}}(3,5\text{-pdc})_2(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

De asemenea, a fost realizată varianta cu obținerea unui sistem multicomponent cu compoziția  $[\text{Co}^{\text{III}}(\text{NH}_3)_6]_3[\text{Co}^{\text{II}}(\text{iaa})_6]_2\text{H}_2\text{tea} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

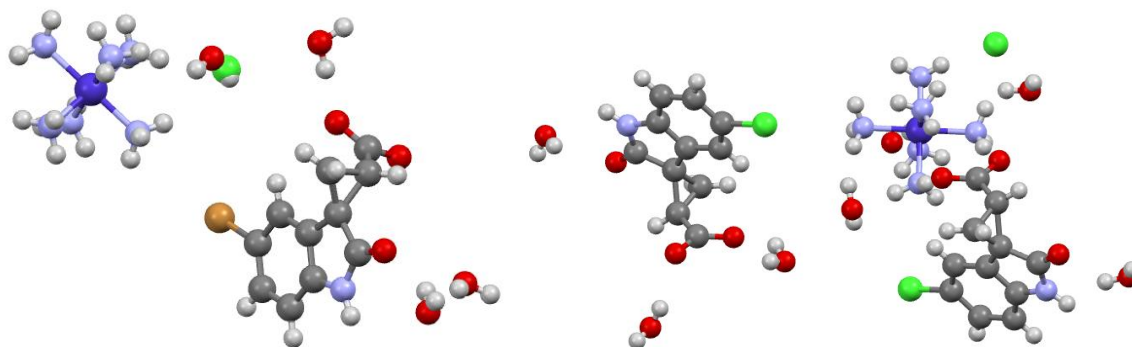


Conform datelor analitice, sistemul dat include atât sarea de cobalt (II) cu un sit de coordonare liber de amoniu și coordonat cu acidul imidazolacetic și o moleculă de hexammincobalt(III).

Actualitatea sintezei noilor derivați ai acizilor 5-clor- și 5-bromoxindolciclopropancarbonici este condiționată de depistarea activității anti-HIV pronunțate la unii reprezentativi ai acestei clase.



S-a demonstrat că la interacțiunea acizilor 5-clor- și 5-bromoxindolciclopropancarbonici cu tricolorură de hexammincobalt(III) în metanol apos se formează sisteme solide multicomponente cu proprietăți antivirale structura cărora a fost confirmată prin metoda de difractometrie cu raze X.



Compușii sintetizați au fost testați pentru potențialul de inhibiție a replicării HIV-1 (sușă III<sub>B</sub>) și HIV-2 (sușă ROD) în celulele acut infectate din linia MT-4 cu determinarea în paralel a toxicității acestora. La fel, a fost detemrinată activitatea antibacteriană a compușilor obținuți contra *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens* și *Erwinia amylovora*.

#### 4. Rezumat

Au fost obținuți, caracterizați și testați din punct de vedere fizico-chimic și biologic 20 compuși din grupul derivaților de penta- și hexamminocobalt(III) cuplați covalent sau prin legăturile hidrogen cu aminele biologic active. Pe baza rezultatelor obținute au fost publicați 3 capitole în monografie, 1 articol în revista internațională și 8 teze la conferințe internaționale de specialitate.

**Impactul științific al proiectului:** Pentru prima dată au fost efectuate design, sinteza și caracterizarea structurii ale sistemelor multicomponente care includ molecule de hexammincobalt(III) cuplate covalent sau prin legăturile hidrogen cu aminele biologic active funcționalizate. Structura compușilor obținuți a fost confirmată prin variate metode de analiză fizico-chimică inclusiv cea de difractometrie cu raze X. A fost propusă o metodă inedită de obținere a unor sisteme multicomponent pe baza tricolorurii de hexammincobalt(III). Abordarea elaborată presupune obținerea sării de di-, tri- sau hexammincobalt, care are un sit coordinativ liber de amoniu și cu o grupare carboxilică sau care include un atom coordonat cu cobalt în care substituentul este asemănător sau diferit și include un atom donator pe baza ligandului N- sau -COOH.

**Impactul social al proiectului:** proiectul aduce oportunități noi pentru tinerii cercetători de a-și realiza competențele în domeniul chimiei coordinative și sintezei organice și anorganice, în elaborarea noilor compuși biologic activi cu utilizare în medicina umană și veterinară. Prin

participarea în proiect tinerii cercetători își dezvoltă și competențe noi care îi fac mai competitivi în spațiul de cercetare European. Rezultatele proiectului pot fi utilizate în procesul de instruire a noilor specialiști în domeniul dezvoltării compușilor biologic activi noi cu proprietăți dirijate. Pe termen lung, rezultatele proiectului pot fi utilizate pentru dezvoltarea clinică a noilor agenți antivirali și antibacterieni cu utilizare în tratamentul virusului HIV și a infecțiilor bacteriene umane rezistente la alte substanțe antibacteriene ceea ce poate să amelioreze situația periculoasă în domeniul ocrotirii sănătății legată de răspândirea bolilor infecțioase cu rezistența crescută față de remediile existente.

**Impactul economic al proiectului:** datele privind obținerea sistemelor farmaceutice solide multicomponente obținute în cadrul proiectului pot aduce un beneficiu industriei farmaceutice care poate îngloba metodele și procesele elaborate în ciclul de producere industrială a remediilor deja existente sau poate prelua procesul de dezvoltare a remediilor noi de la nivelul studiilor preclinice care sunt prevăzute în cadrul proiectului. Pe termen lung, brevetarea remediilor și tehnologiilor inventate poate aduce profit statului prin licențierea ulterioară a invenției companiilor care se ocupă de dezvoltarea clinică a remediilor antivirale sau companiilor care se ocupă de producerea farmaceutică.

**Impactul asupra mediului ambiant:** în termen lung introducerea remediilor antibacteriene noi diferite de cele existente în natura (majoritatea antibioticelor contemporane) va reduce dezvoltarea rezistenței antibiotice la diferite specii de bacterii care intră în contact cu apele poluate de remediile farmaceutice și va reduce mortalitatea din cauza infecțiilor superrezistente.

## **5. Participarea în programe și proiecte internaționale (Horizon2020, FP7, SCOPES, JOP, IRSES, NATO, etc.)**

Tematica proiectului curent se încadrează în prioritățile europene în domeniul cercetării expuse în Programul Orizont 2020. La nivelul Programului Orizont 2020, tematica proiectului se încadrează în prioritățile domeniului de cercetare „Innovative treatments and technologies” din tema „Health, demographic change and wellbeing” a pilonului 3 „Societal Challenges”. Una din prioritățile constante ale acestui domeniu este dezvoltarea medicamentelor și metodelor noi de tratament, profilaxie și diagnostic ale bolilor pandemice HIV-SIDA, malariei și tuberculozei. Obiectivele generale ale proiectului corespund obiectivelor principale determinate pentru domeniul dat în programele de lucru ale temei „Health, demographic change and wellbeing”: elaborarea preparatelor noi, studiul proprietăților cu efectuarea studiilor preclinice ale activității biologice. De asemenea, obiectivele proiectului se încadrează în agenda de cercetare a platformei tehnologice europene „Medicamente Inovative”. Aceasta stipulează că cercetarea în domeniul preparatelor antibacteriene noi trebuie să se axeze asupra proprietăților pe care

moleculele trebuie să le aibă pentru a pătrunde printr-un mediu complex, cum este peretele bacterian, această problemă fiind, până în prezent, rezolvată numai de unii compuși naturali.

O parte din echipa proiectului prezent participă în realizarea a încă unui proiect STCU:

Proiectul #6098 în colaborare cu

Russel Kurty, Luminet LLC, USA; Rusu Ghenadie, Expert Synthesis Solution, Canada;  
Sandor Kokenyksi, University of Debrecen, Hungary; Miroslav Vlcek, University of Pardubice,  
Czechia.

## LISTA

lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare

Lista publicațiilor se prezintă în ordine alfabetică și va fi structurată separat

– **capitole în monografii și culegeri (naționale / internaționale),**

1. POGREBNOI, S.; DUCA, GH.; CRUDU, V.; PODGORNII, A.; VALICA, V.; MACAEV, F. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. In: GH. DUCA, F. MACAEV. *Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications*. Editura Academiei Române-Editura Istros, București-Brăvila. 2018, pp. 21-50.

2. GERONIKAKI, A.; VORONINA, T.; LAGUNIN, A.; DUCA, GH.; MACAEV, F. Anxiolytics: back to the future. In: GH. DUCA, F. MACAEV. *Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications*. Editura Academiei Române-Editura Istros, București-Brăvila. 2018, pp. 51-100.

3. FIFERE, A.; LUNGOI, L. A.; MINEA, B.; ROȘCA, I.; DUCA, GH.; BOLDESCU, V.; MARANGOCI, N.; SIMIONESCU, B. C.; PINTEALĂ, M.; MACAEV, F. Cyclodextrins as molecular delivery systems for drugs with antifungal activity: from design to application. In: GH. DUCA, F. MACAEV. *Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications*. Editura Academiei Române-Editura Istros, București-Brăvila. 2018, pp. 181-214.

– **articole din reviste cu factor de impact:**

• *articole din reviste cu factor de impact* **1,0-2,9**

KRAVTSOV, V. CH.; MALAESTEAN, I.; STINGACH, E. P.; DUCA, G. G.; MACAEV, F. Z.; VAN LEUSEN, J.; KOGERLER, P.; HAUSER, J.; KRAMER, K.; DECURTINS, S.; LIU, SHI-XIA; GHOSH, A. C.; GARCIA, Y.; BACA, S. G. Hexanuclear Fe(III) wheels functionalized by amino-acetonitrile derivatives. *Solid State Sciences*, 2018, 78, 156-162. ISSN:1293-2558. (IF: 1.811).

- **Cerere de brevet de invenție**

Baca S., Sultanova O., Darii M., Bouroș P. Compusul hexaaminăcobalt(III) triclorură bis(1,10-fenantrolină)trihidrat cu proprietăți de inhibitor al dezvoltării cancerului la vița de vie. Nr. 6492. 2019.05.13. Nr. Depozit a 2019. 0039. Data depozit 2019.05.13.

– **rapoarte publicate/Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (naționale / internaționale)**

1. *Molecular diversity from nitrogen organic salts: preparation of novel scaffolds and focused targets*: Abstracts of the 9<sup>th</sup> International conference on materials science and condensed matter physics, Chişinău, 25-28 Sept. 2018. 94 p. ISBN978-9975-142-35-9
2. *Selective synthesis and structure of highly functionalised ethylideneindolinone*: Abstracts of the 9<sup>th</sup> International conference on materials science and condensed matter physics, Chişinău, 25-28 Sept. 2018. 160 p. ISBN:978-9975-142-35-9
3. *One-pot formation of an unusual multicomponent ionic complex  $[Co^{III}(NH_3)_6]_3[Co^{II}L_6]_2 \cdot H_2O \cdot 10H_2O$  with partial in situ reduction of cobalt(III)*. Submitted: International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry”, October 9-11, 2019, Chisinau, R. Moldova.
4. *Multiple component ionic complex  $[Co^{III}(NH_3)_6][Co^{II}(H_2O)_4(3,5-Py(COO)_2)_2]Cl \cdot 3H_2O$  with partial in situ reduction of cobalt(III)*. Submitted: International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry”, October 9-11, 2019, Chisinau, R. Moldova.
5. *Hydrogen-bonded complexes constructed from hexamminocobalt (III) cations and 4-sulfobenzoic dianions*. Submitted: International Conference “Achievements and perspectives of modern chemistry”, October 9-11, 2019, Chisinau, R. Moldova.
6. *Molecular architecture of ionic liquids with anticancer activity, antioxidant, and photosensibilizing properties*: VII<sup>th</sup> International Conference “Chemistry, structure and function of biomolecules”, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, 22-24 p. ISBN 978-985-08-2296-3
7. *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors with targeted activation in macrophages*: Book of abstract of the VII<sup>th</sup> International Conference “Chemistry, structure and function of biomolecules”, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, 137-139 p. ISBN 978-985-08-2296-3
8. *Ионные жидкости в синтезе биоактивных материалов*: Материалы IV-ой Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия, 16-19 мая, 2018, 8-9 стр. ISBN 978-5-7477-4636-7
9. *Синтез аминокислотных производных 2-оксиюглона с потенциальной биоактивностью*. XX Научная молодёжная конференция «Проблемы и достижения современной химии», Одесса, Украина. Одесса, 27-28 сентября 2018, с. 37. ISBN: 978-9975-3246-7-0
10. *Синтез производных колхицина для целевой доставки в макрофаги*. Материалы IV-ой Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия, 16-19 мая, 2018, 96-98 стр. ISBN 978-5-7477-4636-7
11. *Изучение взаимодействия 2-гидрокси-юглона с различными альдегидами в присутствии эфира Ганча*, Сборник статей Международной научно-практической

конференция «Наука, образование, культура», Том 1, Комрат, 2019, с 135-138. ISBN: 978-9975-3246-7-0

12. *Co-crystal of hexamine cobalt(III) chloride with 3-pyridinesulfonate anion*. Conferința Științifică a Studenților și Masteranzilor (cu participare internațională) ”Viitorul ne aparține”, ediția a IX-a . Culegere de teze. Chișinău, 2019. p. 83.

– **lista tezelor de licență, masterat, doctorat susținute sau pregătite cu referință la proiectul realizat**

1. POGREBNOI, Vsevolod. *Sinteza oxindolilor substituiți pe baza izatinelor*. tz. de doct. în chimie, Ch., 2017, 147.

2. LOȘMANSCHII, Constantin. *Sinteza compușilor azobenzenelor în baza anilinelor substituite și utilizarea lor în calitate de medii pentru înregistrări holografice directe*. tz. de mast. în chimie, Ch., 2018, 62.

3. NIRCA, Ecaterina. *Sinteza și studiul compușilor coordinative multicomponenți care conțin hexamincobalt(III) cu proprietăți antivirale și antibacteriene*. Tz. de licență în chimie. Ch. În derulare.

### Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

#### I. Sumarul activităților proiectului realizate

#	Activități planificate	Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 de cuvinte)
1.	1.Pregătirea materiei prime de <i>Juglans regia</i> și <i>Carex brevicollis</i> D.C. 2.Extracția naftalendionelor 3.Extracția alcaloizilor brevicarina și brevicolina	10 compuși din grupul 5-hidroxinaftalen-1,4-dionelor și alcaloizilor extrași, purificați și caracterizați.
2.	1.Design-ul clorizilor de penta- și hexamminocobalt(III). 2.Sinteza dirijată a clorizilor de penta- și hexamminocobalt(III).	Au fost obținuți 10 compuși din grupul clorizilor de penta- și hexamminocobalt(III). Au fost publicate 3 capitole în monografie și 4 teze la conferințe științifice internaționale.
3.	1.Sinteza compușilor cuplați covalent sau prin legăturile hidrogen cu aminele biologic active 2.Caracterizarea compușilor cuplați covalent sau prin legăturile hidrogen cu aminele biologic active.	Au fost obținuți 10 compuși din grupul derivaților de penta- și hexamminocobalt(III) cuplați covalent sau prin legăturile hidrogen cu aminele biologic active. Au fost publicate 1 articol și 2 teze la conferințe științifice internaționale.

#### II. Relevanța rezultatelor științifice obținute (până la 200 de cuvinte).

Pentru prima dată s-a realizat un ciclul complet de creare a noilor sisteme multicomponente care includ molecule de hexamminocobalt(III) cuplate covalent sau prin legăturile hidrogen cu aminele biologic active funcționalizate, începând de la design până la sinteza și caracterizarea completă a structurii lor prin variate metode de analiză fizico-chimică inclusiv cea de difractometrie cu raze X.

Pe termen lung, brevetarea remediilor și tehnologiilor inventate are un potențial economic care va aduce o valoare adăugată a cercetărilor efectuate în cazul licențierii ulterioare a invenției companiilor interesate de dezvoltarea clinică și producerea remediilor antivirale.

Proiectul aduce oportunități noi pentru tinerii cercetători implicați în realizarea acestuia care își pot realiza competențele în domeniul chimiei coordinative și sintezei organice și anorganice, în elaborarea noilor compuși biologic activi cu utilizare în medicina umană și veterinară. Prin participarea în proiect tinerii cercetători își dezvoltă și competențe noi care le oferă un avantaj competitiv în spațiul de cercetare European.

#### III. Volumul total al finanțării

Finanțarea planificată (mii lei)	Executată (mii lei)
190,00	190,00

#### IV. Volumul cofinanțării (mii lei)

0
---

#### V. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

Prof. Christophe Pannecouque, Laboratorul de Virologie și Chimioterapie, Rega Institute for Medical Research, Leuven, Belgia. Dr. Allan Bastos Lima, Institutul de Chimie Organică, Universitatea din Heidelberg, Germania
---

#### VI. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

- Conferința națională de farmacie clinică. Ediția a doua "Provocări ale farmacoterapiei"
---

contemporane”, București, Romania, 15-17 iunie, 2017

- III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Май 17-20, 2017
- IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Май 16-19, 2018
- 9 th International conference on materials science and condensed matter physics. Chișinău, Moldova. 25-28 September, 2018

VII. Lista de mobilități efectuate în cadrul proiectelor

- III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Май 17-20, 2017 - 1 persoană (Macaev F.)
- IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Май 16-19, 2018 - 1 persoană (Macaev F.)

VIII. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

Spectrometre RMN, IR, UV-vis, mass, cromatograf de gaze, HPLC (Institutul de Chimie, Chișinău, MD)

Difrectometre cu raze X (Institutul de Fizica Aplicată, Chișinău, MD)

IX. Dificultăți/ impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

Proiectul nu a obținut finanțarea integrală pentru realizarea acestuia la momentul depunerii raportului. Activitatea în cadrul proiectului va fi îngreunată pe parcursul anului 2019 în cazul în care finanțarea nu va fi aprobată.

X. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi etc.)

Ministerul Educației, Culturii și Cercetării  
Universitatea de Stat din Moldova  
Universitatea de Medicina Farmacie „N. Testemițanu”

Director proiectului MACAEV Fliur, dr. hab., prof.

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

Șeful laboratorului MACAEV Fliur, dr. hab., prof.

\_\_\_\_\_  
(semnătura)