

CZU: 543.645.2:615.277.3

SINTEZA STEROIZILOR NOI CU FRAGMENT AZOLIC PENTRU DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR ÎMPOTRIVA CANCERULUI

Natalia SUCMAN*, Eugenia STÎNGACI, Dmitri BILAN, Fliur MACAEV

Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent*: natalia_sucman@yahoo.com

Introducere. Derivații steroizilor funcționalizați cu azoli au atras o atenție semnificativă datorită potențialului lor ca agenți anticancerigeni, mai ales având în vedere succesul medicamentelor pentru cancerul de prostată, cum ar fi abirateronul și galeteronă, care include heterocicluri cu azot [1,2].

Scopul lucrării. Extinderea clasei de steroizi cu activitate antitumorală.

Material și metode. S-au utilizat substanțe chimice de calitate reactivă. Pentru sinteza organică s-au aplicat diverse reacții chimice. Structura compușilor obținuți a fost determinată folosind diverse metode fizico-chimice: ^1H -, ^{13}C -RMN, IR, analiza elementală, analiza GC-MS. Testul de inhibare a CYP17A1 a fost realizat prin titrare spectrofotometrică a compușilor selectați conform metodei [3]. Testul de citotoxicitate a fost efectuat pe un spectru larg de linii celulare canceroase (Capan-1, HCT-116, NCI-H460, LN-229, HL-60, K-562, Z-138 și DND-41) conform procedurii respective [3]. Fiecare compus a fost testat în două experimente independente. Inducerea apoptozei în PBMC-uri a fost realizată printr-o metodă fluorescentă [3]. Toți compușii au fost testați în două experimente independente, utilizând PBMC-uri de la doi donatori sănătoși diferiți.

Rezultate. S-a sintetizat o serie de derivați steroizi conținând grupări de imidazol sau triazol. Metodologia sintetică a implicat transformarea 16,17-epoxizilor în α -clorocetone utilizând HCl, urmată de reacții cu diferiți 1-substituiți de imidazol și transformarea epoxizilor corespunzători în derivați de azide, folosiți ulterior pentru obținerea fragmentelor de triazol. Pentru toți acești compuși s-au evaluat proprietățile anticancerigene pe nouă linii celulare, inclusiv cancerul de prostată, colorectal, glioblastom, adenocarcinom pancreatic, carcinom pulmonar și diverse subtipuri de leucemie, demonstrând o citotoxicitate și selectivitate promițătoare. În plus, derivații de imidazol-steroid au fost evaluați prin teste de citotoxicitate și andocare moleculară față de ținte precum CYP17A1, o enzimă cheie implicată în biosinteza androgenilor. S-a relevat că includerea fragmentelor de azol crește afinitatea de legare și citotoxicitatea, în special în cancerele hormono-dependente. Dintre compușii testați, derivații cu legături simple între carbonii C^5 și C^6 au arătat activitate citotoxică sporită, cu o potență remarcabilă asupra liniilor celulare de adenocarcinom pancreatic (Capan-1), carcinom colorectal (HCT-116) și glioblastom (LN229), dincolo de cancerul de prostată. Analiza structură-activitate (SAR) a evidențiat rolul crucial al substituenților de azol, demonstrând o selectivitate superioară în liniile celulare de leucemie (K562, HL-60 și Z138). Cei mai activi compuși au demonstrat valori scăzute ale IC50, indicând potențialul lor ca agenți anticancerigeni multifuncționali.

Concluzii S-a sintetizat o bibliotecă de derivați steroizi, caracterizați prin diferite metode fizice și chimice. Evaluarea antitumorală a acestor compuși a arătat o activitate

semnificativă pe diverse linii celulare canceroase, inclusiv cancerul de prostată, alte tumori solide și malignități hematologice.

Cuvinte cheie: Azoli, Steroizi, Activitate Anticancerigenă, Citotoxicitate

Bibliografie.

1. R. Ferraldeschi et al. *Annu. Rev. Med.* 64 (1) (2013) pp.1–13.
2. D.A. Bastos, E.S. Antonarakis. *Drug Des. Devel. Ther.* 10 (2016) pp. 2289–2297.
3. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.

CZU: 543.645.2:615.277.3

SYNTHESIS OF NEW STEROIDS WITH AZOLE FRAGMENT FOR THE DEVELOPMENT OF ANTI-CANCER DRUGS

Natalia SUCMAN*, Eugenia STÎNGACI, Dmitri BILAN, Fliur MACAEV

Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry, Moldova State University

Corresponding author*: natalia_sucman@yahoo.com

Introduction. Azole-functionalized steroid derivatives have garnered significant attention for their potential as anticancer agents, especially with the success of prostate cancer drugs such as abiraterone and galeterone, which incorporates nitrogen heterocycles [1,2].

Aim of the study. Expanding the steroid class of drugs with antitumor activity.

Material and methods. The chemicals used were of reagent grade. For organic syntheses different chemical reactions were used. The structure of the obtained compounds was determined by using different fizico-chemical methods: ¹H-, ¹³C-NMR, IR, elemental analysis, GC-MS analysis. CYP17A1 inhibitory assay was carried out using spectrophotometric titration of selected compounds via method [3]. Cytotoxicity assay for a broad-spectrum panel of cancer cell lines (Capan-1, HCT-116, NCI-H460, LN-229, HL-60, K-562, Z-138, and DND-41) was performed following the respective procedure [3]. Each compound underwent testing in two independent experiments. Apoptosis induction in PBMCs was performed via a fluorescence approach [3]. All compounds were tested in two independent experiments, implying PBMC originated from two different healthy donors.

Results. It was synthesized a series of steroidal derivatives containing imidazole or triazole groups. The synthetic methodology involved the transformation of 16,17-epoxides into α -chloroketones using HCl, followed by reactions with various 1-substituted imidazoles and the transformation of corresponding epoxides into azides derivatives which were used for preparing of triazoles moieties. For all of these compounds it was evaluated anticancer properties across nine cell lines, including prostate, colorectal, glioblastoma, pancreatic adenocarcinoma, lung carcinoma, and various leukemia subtypes, demonstrating promising cytotoxicity and selectivity. Furthermore, the imidazole-steroid derivatives were assessed using cytotoxicity assays and molecular docking against targets like CYP17A1, a key enzyme involved in androgen biosynthesis. It was revealed that the inclusion of azole fragments enhances binding affinity and cytotoxicity, especially in hormone-dependent cancers. Among the compounds tested, derivatives with single-bond structures between carbons C⁵ and C⁶ showed enhanced cytotoxic activity, with notable potency against pancreatic

adenocarcinoma (Capan-1), colorectal carcinoma (HCT-116), and glioblastoma (LN229) cell lines, beyond prostate cancer. Structure-activity relationship (SAR) analysis highlighted the critical role ofazole substituents showing superior selectivity in leukemia cell lines (K562, HL-60, and Z138). The most active compounds demonstrated low IC₅₀ values, indicating their potential as multifunctional anticancer agents.

Conclusions. It was synthesized a library of steroid derivatives, which were characterized via different physical and chemical methods. Antitumoral evaluation of these compounds revealed significant activity across various cancer cell lines, including prostate cancer, other solid tumors, and hematologic malignancies.

Key words: Azoles, Steroids, Anticancer Activity, Cytotoxicity

Bibliography

1. R. Ferraldeschi et al. *Annu. Rev. Med.* 64 (1) (2013) pp.1–13.
2. D.A. Bastos, E.S. Antonarakis. *Drug Des. Devel. Ther.* 10 (2016) pp. 2289–2297.
3. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.

AUTHORS' ORCID

Natalia Sucman	https://orcid.org/0000-0001-8733-3040
Eugenia Stîngaci	https://orcid.org/0000-0003-0731-3424
Dmitri Bilan	https://orcid.org/0000-0003-4283-2510
Fliur Macaev	https://orcid.org/0000-0002-3094-1990