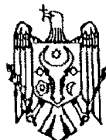




MD 4703 B1 2020.07.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4703** (13) **B1**  
(51) Int.Cl: C07D 249/08 (2006.01)  
A01N 43/653 (2006.01)  
A61K 31/4196 (2006.01)  
A01P 3/00 (2006.01)  
A61P 31/10 (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2019 0028  
(22) Data depozit: 2019.04.04(45) Data publicării hotărârii de  
acordare a brevetului:  
2020.07.31, BOPI nr. 7/2020(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE, MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI  
CERCETĂRII, MD(72) Inventatori: MACAEV Flur, MD; STINGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD;  
BOLDESCU Veaceslav, MD(73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE, MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI  
CERCETĂRII, MD

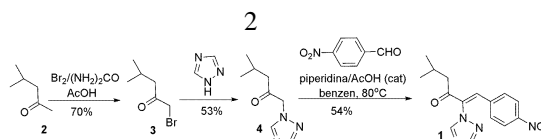
(74) Mandatar autorizat: JOVMIR Tudor

(54) (Z)-5-Metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă, procedeu  
de sinteză și utilizarea ei în calitate de remediu antifungic

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimia organică și anume la un compus nou (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă, care posedă proprietăți antifungice și poate fi utilizată în elaborarea remediilor antimicotice noi pentru medicină și veterinărie sau produselor fungicide pentru protecția plantelor.

Esența invenției constă în sinteza stereoselectivă a (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-unei (1) conform schemei de reacție:



Compusul 1 este de 10...40 ori mai activ decât fungicidele de referință – ketoconazol și biconazol, față de fungii *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum* var. *cyclopium*.

Revendicări: 3

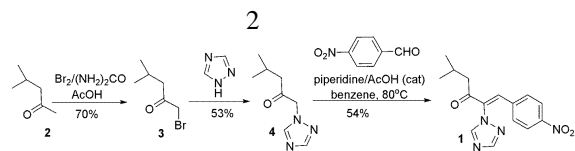
MD 4703 B1 2020.07.31

**(54) (Z)-5-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)hex-1-en-3-one, synthesis method and use thereof as antifungal agent**

**(57) Abstract:**

The invention relates to organic chemistry, namely to a new compound (Z)-5-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)hex-1-en-3-one, possessing antifungal properties and can be used in the development of new antifungal agents for medicine and veterinary medicine or fungicidal products for plant protection.

Summary of the invention consists in the stereoselective synthesis of (Z)-5-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)hex-1-en-3-one (**1**) according to the reaction scheme:



The compound (**1**) is 10...40 times more active than the reference fungicides – ketoconazole and bifunazole, in relation to *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum* var. *cyclopium* fungi.

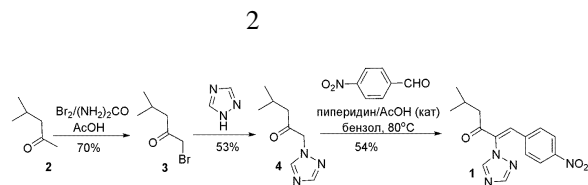
Claims: 3

**(54) (Z)-5-Метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)гекс-1-ен-3-он, способ синтеза и его использование в качестве противогрибкового средства**

**(57) Реферат:**

Изобретение относится к органической химии, а именно к новому соединению (Z)-5-метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)гекс-1-ен-3-он, обладающему противогрибковыми свойствами и может быть использовано в разработке новых противогрибковых средств для медицины и ветеринарии, или фунгицидных продуктов для защиты растений.

Сущность изобретения состоит в стереоселективном синтезе (Z)-5-метил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)гекс-1-ен-3-она (**1**) согласно схеме реакции:

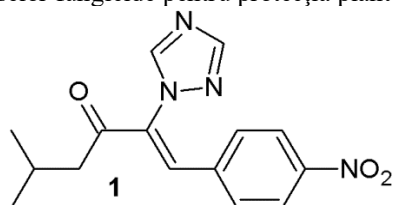


Соединение **1** в 10...40 раз более активно чем фунгициды сравнения – кетоконазол и бифоназол, по отношению к грибкам *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum* var. *cyclopium*.

П. формулы: 3

**Descriere:****(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

Invenția se referă la chimia organică și anume la un compus nou (*Z*)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă (**1**), care posedă proprietăți antifungice și poate fi utilizată în elaborarea remediilor antimicotice pentru medicină și veterinarie sau produselor fungicide pentru protecția plantelor, cu formula:



Sunt cunoscuți derivați ai triazolilor, reprezentanți ai clasei de compuși azolici, care posedă activitate antifungică cu utilizare în medicină, veterinarie și agricultură [1, 2].

Pentru sinteza triazolilcetonelor a fost propusă o schemă sintetică de cuplare a halogenketonelor cu 4-amino-1,2,4-triazol cu formarea sărurilor cuaternare de 4-amino-1,2,4-triazoliu, care ulterior sunt supuse reacției de dezaminare cu obținerea compușilor țintă [3].

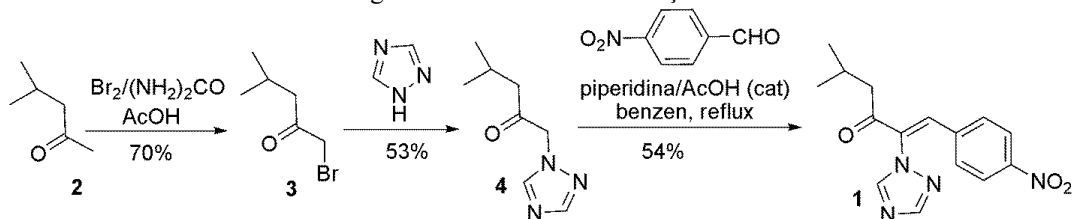
În brevetul canadian [4] este descrisă metoda de obținere a derivaților (4-clorofenil)triazol-1-ilpropenonei în calitate de fungicide pentru protecția plantelor. Dezavantajul acestei invenții constă în faptul că se obține un amestec de stereoisomeri din care ulterior se separă stereoisomerii individuali.

Cea mai apropiată soluție este descrisă în brevetul [5] conform căreia analogul clorurat al compusului **1** - (*Z*)-5-metil-1-(4-clorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona se obține sub formă de amestec de izomeri geometrici din care ulterior prin izomerizare sub raze UV se obține doar un singur stereoisomer. Compusul obținut s-a propus pentru utilizare în calitate de fungicid, erbicid și/sau regulator de creștere a plantelor. Dezavantajul soluției propuse constă în aceea că procedeul de sinteză nu este stereoselectiv și ca urmare este necesară o etapă suplimentară de izomerizare prin iradiere cu raze UV.

Problema soluționată de invenție constă în obținerea stereoselectivă a (*Z*)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-unei **1** și utilizarea ei în calitate de remediu antifungic.

Esența invenției revendicate constă în aceea că se propune un compus nou, (*Z*)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona (**1**) cu proprietăți fungicide, care se obține printr-un procedeu de sinteză stereoselectivă în trei etape pornind de la 4-metilpentan-2-onă (**2**). La prima etapă **2** este supusă bromurării cu brom molecular în mediu de acid acetic absolut și în prezența unui exces de uree cu formarea brom-4-metilpentan-2-unei (**3**). La a doua etapă se efectuează sinteza 4-metil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-unei (**4**) prin interacțiunea **3** cu 1,2,4-triazol în prezența de  $K_2CO_3$  în mediul de dimetilformamidă. La ultima etapă are loc reacția de condensare de tip Knoevenagel la interacțiunea cetonei **4** cu *p*-nitrobenzaldehydă în mediu de benzen în prezența piperidinei și a acidului acetic în calitate de catalizatori cu formarea (*Z*)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-unei (**1**), un produs cristalin gălbui.

Procedeul revendicat decurge conform schemei de reacție:



Avantajele și rezultatele atinse de invenție sunt: accesibilitatea reagenților aplicați, numărul redus de etape în comparație cu schemele clasice de sinteză [3], un nivel înalt de stereoselectivitate al ultimei etape, totodată compusul **1** posedă o activitate fungicidă înaltă în raport cu compușii de referință din clasa azolilor.

Studiile privind activitatea antifungică a compusului revendicat s-au efectuat pe opt tulpini fungice: *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochraceus*, *A. niger*, *Trichoderma*

*viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum* var. *cyclopium*. Activitatea fungicidă a compusului s-a dovedit a fi de la 10...40 ori mai mare decât cea a compuşilor antifungici de referință din clasa azolilor – ketokonazol și bifonazol.

5 (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona poate fi utilizată în elaborarea remediilor antimicotice pentru medicină și veterinarie sau produselor fungicide pentru protecția plantelor.

#### Exemple de realizare a invenției

În calitate de materie primă în sinteza compusului revendicat se utilizează 4-metilpentan-2-onă – reagent comercial furnizat de firma TCI.

#### 10 1) Sinteza 1-brom-4-metilpentan-2-unei (3):

La soluția alcătuită din 20g (0,2 mol) 4-metilpentan-2-onă, 38,4g (0,64 mol) uree și 70 mL acid acetic absolut se adaugă prin picurare dintr-o pânză de separare 38,4g (0,24 mol, 10,3 mL) de brom. Amestecul se supune agitării timp de 1,5...2 ore la 10...15°C și 15 ore la temperatura de 20°C (reacția este periodic controlată cu ajutorul CSS, eluent - benzen). La dispariția cetonei în amestec se toarnă apă rece după care acesta este supus extracției cu eterul dietilic 3×150 mL. Extractul eteric se spală cu apă până la reacția neutră, se usucă asupra sulfatului de sodiu anhidru după care solventul se evaporă. Produsul de reacție crud se supune distilării la 85...88°C/30 mm. Randamentul reacției este de 70% (37 g).

#### 20 2) Sinteza 4-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-unei (4):

Intr-un balon cu trei gâturi se amestecă 27,6g (0,2 mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 100 mL dimetilformamidă (DMFA) și 9,3g (0,15 mol) de 1,2,4-triazol. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră după care se adaugă prin picurare din pânză de separare 16,1g (0,089 mol) de 1-brom-4-metilpentan-2-onă în 20 mL DMFA. Temperatura în 25 balonul de reacție trebuie să se mențină la 70...75°C. Reacția este periodic controlată cu ajutorul CSS, sistemul de eluenți – cloroform:izopropanol=10:1. La sfârșitul reacției în amestecul de reacție se adaugă 400 mL apă și produsul se extrage cu etilacetat. Extractul se supune uscării asupra sulfatului de sodiu anhidru după care solventul se evaporă la vid. Randamentul reacției este de 53% (7,9 g), p.t. (picrat) = 109...110°C (din etanol).

30 Structura compusului 4 este confirmată prin rezultatele analizelor RMN și IR:

Spectrul RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,44 (1H, s); 7,99 (1H, s); 5,25 (2H, s); 2,40 (2H, d, J=6,9 Hz); 2,06 (1H, m); 0,89 (6H, d, J=6,7).

Spectrul RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 203,6; 151,7; 145,8; 57,9; 48,2; 24,1; 22,7.

35 Spectrul IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 3368,1; 3114,3; 2987,5; 2946,3; 1745,9; 1690,8; 1601,4; 1507,1; 1398,7; 1342,2; 1273,1; 1235,5; 1201,8; 1136,3; 1022,1; 993,7; 838,5; 767,2; 655,8.

#### 40 3) Sinteza (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-unei (1):

La amestecul alcătuit din 5,2g (0,03 mol) 4-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-onă, 4,98g (0,033 mol) 4-nitrobenzaldehydă în 150 mL de benzen s-au adăugat acid acetic și piperidină în cantități catalitice. Masa reactantă se fierbe timp de 4 ore cu distilarea azeotropă a apei care se elimină în timpul reacției. Reacția este periodic controlată cu 45 ajutorul CSS, sistemul de eluenți – cloroform:izopropanol=10:1. La sfârșitul reacției în amestecul de reacție se adaugă apă pentru extragerea catalizatorului după care solventul se usucă asupra sulfatului de sodiu anhidru. Solventul se evaporă la vid și produsul de reacție se recristalizează din etanol. Randamentul reacției este de 54%, p.t. = 97°C (din etanol).

Structura compusului 1 este confirmată prin rezultatele analizelor RMN și IR:

50 Spectrul RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8,56 (1H, s); 8,24 (1H, s); 8,20 (1H, s); 8,13 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,18 (2H, d, J=8,8 Hz); 2,75 (2H, d, J=6,8 Hz); 2,1 (1H, m); 0,92 (6H, d, J=6,6 Hz).

Spectrul RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 196,2; 152,9; 148,4; 146,5; 138,5; 137,2; 135,4; 131,3; 124,1; 46,1; 25,0; 22,7.

55 Spectrul IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 3128,9; 2954,8; 2891,7; 2872,0; 1698,5; 1619,2; 1599,6; 1521,1; 1506,8; 1365,9; 1341,9; 1076,8; 1009,3; 854,2; 736,9.

#### 4) Testarea proprietăților antifungice a compusului 1

Testările microbiologice au fost efectuate prin metoda modificată de microdiluții (Omar K., Geronikaki A., Zoumpoulakis P., Camoutsis C., Soković M., Ćirić A. and Glamočlija J. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial

drugs. Bioorganic & medicinal chemistry, 2010, 18(1), p. 426-432). In calitate de solvent pentru solubilizarea compușilor studiați s-a utilizat DMSO. Rezultatele testărilor exprimate în concentrația minimă de inhibiție (MIC) și concentrația minimă fungică (MFC) sunt prezentate în tabel.

5

Tabel

Activitatea antifungică a compusului revendicat și a compușilor de referință

Compus, masa moleculară	Parametru de activitate	Specie de fungi							
		<i>A.fum.</i> <sup>1</sup>	<i>A.v.</i> <sub>1</sub>	<i>A.o.</i> <sub>1</sub>	<i>A.n.</i> <sub>1</sub>	<i>T.v.</i> <sup>1</sup>	<i>P.f.</i> <sub>1</sub>	<i>P.o.</i> <sup>1</sup>	<i>P.v.c.</i> <sup>1</sup>
<b>1</b> MW=300,31	MIC, mM	0,02	0,04	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,04
	MFC, mM	0,03	0,06	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06
Ketoconazol MW=531,43	MIC, mM	0,38	0,38	0,28	0,38	1,88	0,38	1,88	0,38
	MFC, mM	0,94	0,94	0,38	0,94	2,82	0,94	2,82	0,57
Bifonazol MW=310,39	MIC, mM	0,48	0,32	0,48	0,48	0,48	0,64	0,64	0,32
	MFC, mM	0,64	0,64	0,64	0,64	0,64	0,81	0,81	0,64

<sup>1</sup> *A.fum.* - *Aspergillus fumigatus*, *A.v.* - *Aspergillus versicolor*, *A.o.* - *Aspergillus ochraceus*, *A.n.* - *Aspergillus niger*, *T.v.* - *Trichoderma viride*, *P.f.* - *Penicillium funiculosum*, *P.o.* - *Penicillium ochrochloron*, *P.v.c.* - *Penicillium verrucosum* var. *cyclopium*.

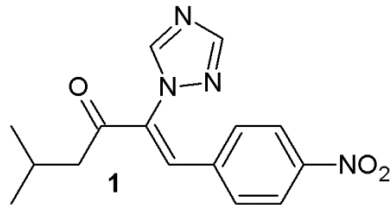
10

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

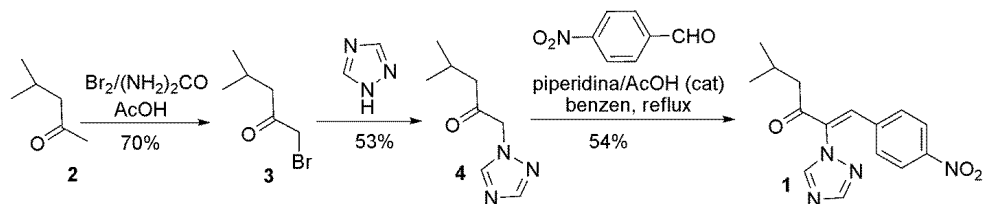
1. Leaver D. Synthesis and Biological Activity of Sterol 14a-Demethylase and Sterol C24-Methyltransferase Inhibitors. *Molecules*, 2018, vol. 23 (7), 1753
2. Seyedmousavi S., Wiederhold N.P., Ebel F., Hedayati M.T., Rafati H. and Verweij P.E. Antifungal use in veterinary practice and emergence of resistance. In *Emerging and Epizootic Fungal Infections in Animals*, Springer, Cham, 2018, p. 359-402
3. Кример М.З., Таши В.П., Ройтбурд Г.В. и др. Региоспецифический синтез арил- и алкил(1,2,4-триазол-1-илметил)кетонів. Доклады АН СССР, 1989, 308 (5), p. 1155-1158
4. CA 1179352 A 1984.12.11
5. US 4554007 A 1985.11.19

**(57) Revendicări:**

1. Compusul (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona (**1**) cu formula:



2. Procedeu de sinteză a (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona (**1**), caracterizat prin aceea că se realizează în trei etape pornind de la 4-metilpentan-2-onă (**2**), care la prima etapă este supusă bromurării cu brom molecular în mediu de acid acetic absolut și în prezența unui exces de uree cu formarea brom-4-metilpentan-2-ona (**3**), la a doua etapă se efectuează interacțiunea **3** cu 1,2,4-triazol în prezență de  $K_2CO_3$  în mediu de dimetilformamidă cu obținerea 4-metil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentan-2-ona (**4**), iar la a treia etapă are loc reacția de condensare de tip Knoevenagel la interacțiunea cetonei (**4**) cu p-nitrobenzaldehydă în mediu de benzen în prezența piperidinei și a acidului acetic în calitate de catalizatori cu formarea (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona (**1**), conform următoarei scheme de reacție:



3. Compusul (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-ona (**1**) pentru utilizare în calitate de remediu antifungic.