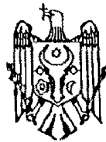




MD 4665 B1 2019.12.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4665** (13) **B1**  
(51) Int.Cl: *C07D 405/04* (2006.01)  
*C07D 311/04* (2006.01)  
*C07D 249/08* (2006.01)  
*A61K 31/4196* (2006.01)  
*A61K 31/352* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

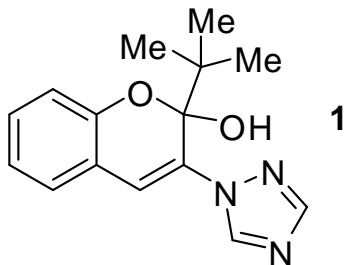
<b>In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului</b>	
(21) Nr. depozit: a 2018 0034 (22) Data depozit: 2018.04.25  (41) Data publicării cererii: 2019.10.31, BOPI nr. 10/2019	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.12.31, BOPI nr. 12/2019
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; ZVEAGHINȚEVA Marina, MD; STÂNGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD; BOLDESCU Veaceslav, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL MOLDOVEI, MD	

(54) **Compusul 2-terț-butil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-ol și procedeu de obținere a acestuia**

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la chimia organică și poate fi utilizată în elaborarea remediilor antifungice noi.

Conform invenției, se revendică compusul 2-terț-butil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-ol, cu formula:



2  
care manifestă activitate antifungică.

Se revendică și procedeul de obținere a compusului menționat, care constă în condensarea 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei cu aldehida salicilică în benzen și prezența catalitică de piperidină și acid acetic, ce duce la formarea compusului biologic activ. Compusul astfel obținut este de 7...20 ori mai activ decât ketoconazolul, față de fungii *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium ochrochloron* și *Trichoderma viride*.

Revendicări: 2

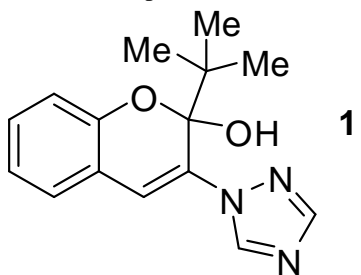
MD 4665 B1 2019.12.31

**(54) 2-Tert-butyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2H-chromen-2-ol compound and method for preparing it**

**(57) Abstract:**

1  
The invention relates to organic chemistry and can be used in the development of new antifungal agents.

According to the invention, it is claimed 2-tert-butyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2H-chromen-2-ol compound with the formula:



which exhibits antifungal activity.

2  
A method for preparing the aforesaid compound is also claimed, which consists in the condensation of 3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one with salicylic aldehyde in benzene and the catalytic presence of piperidine and acetic acid, which allowed to produce a biologically active compound. The compound thus produced is 7...20 times more active than ketoconazole, against the *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium ochrochloron* and *Trichoderma viride* fungi.

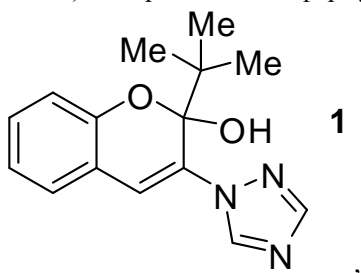
Claims: 2

**(54) Соединение 2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол и способ его получения**

**(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к органической химии и может быть использовано в разработке новых противогрибковых средств.

Согласно изобретению, заявляется соединение 2-трет-бутил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2H-хромен-2-ол с формулой:



2  
которое проявляет противогрибковую активность.

Заявляется и способ получения упомянутого соединения, который состоит в конденсации 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она с салициловым альдегидом в бензоле и каталитическом присутствии пиперидина и уксусной кислоты, что позволило получить биологически активное соединение. Полученное таким образом соединение в 7...20 раз более активно, чем кетоконазол, по отношению к грибкам *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium ochrochloron* и *Trichoderma viride*.

П. формулы: 2

**Descriere:**

Invenția se referă la chimia organică și poate fi utilizată în elaborarea remediilor antifungice noi.

5 Obiectul invenției constă în metoda de sinteză a cromenei (**1**).

Sunt cunoscuți derivați ai 1,2,4-triazolului, viniltriazolilcetone, produșii condensării aldolice a triazolilcetonelor cu alchidele aromatice, care posedă o activitate fungicidă și de reglare a creșterii plantelor [1, 2].

10 Reacția de condensare aldolică are loc cu participarea derivaților alchidei salicilice în două direcții principale: prima – cu formarea izomerilor E/Z, a doua - cu formarea 1-benzopiranului nesaturat cunoscut sub denumirea de cromen.

15 În literatura de specialitate este descrisă metoda de obținere a cromenelor cu utilizarea bromalilsulfonilbenzenului și a substratului fenolic în calitate de materii prime și a carbonatului de cesiu în calitate de catalizator. Conform acestei metode reacția decurge în acetonitril, sub atmosferă de azot, la temperatura camerei și agitare continuă. După terminarea reacției solvenul se înlătură la evaporatorul rotativ, după care la produsul obținut se adaugă apa deionizată și soluția apoasă se supune extracției triple cu diclorometan. Extractul obținut ulterior se deshidratează asupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează la evaporatorul rotativ. Reziduul astfel obținut se supune cromatografierii pe coloană umplută cu silicagel cu utilizarea în calitate de eluent a amestecului de acetat de etil și hexan [3].

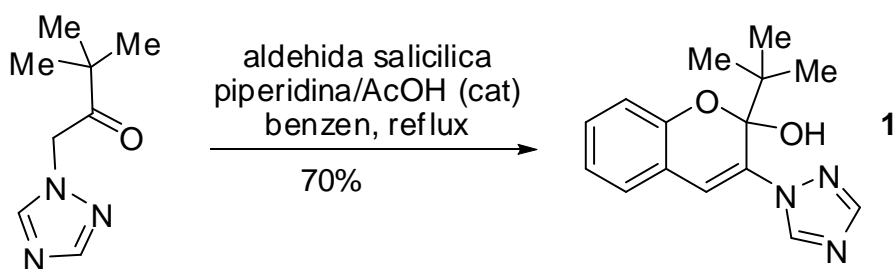
Dezavantajele principale ale metodei date sunt: utilizarea reagenților costisitori, necesitatea creării condițiilor speciale cu participarea gazelor inerte, complexitatea purificării produsului final.

Reprezentanții acestei clase de compuși cu fragmentul triazolic în structura lor nu au fost descriși anterior în literatura de specialitate.

25 Problema pe care o rezolvă invenția revendicată constă în elaborarea unui procedeu simplu de sinteză a cromenului (**1**) care conține inelul triazolic cu excluderea necesității efectuării reacției în atmosferă de azot și purificării produsului prin cromatografie pe coloană.

30 Esența invenției revendicate constă în aceea că se propune un compus nou 2-terț-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-ol, care manifestă activitate antifungică. Se propune și un procedeu de obținere a acestuia, care include interacțiunea unei părți molare de 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă cu 1,1 părți molare de alchida salicilică la fierbere, timp de 5 ore, a amestecului în benzen în prezența unor cantități catalitice de piperidină și acid acetic, cu distilarea azeotropă a apei formate, după răcire rămășițele de catalizatori se extrag cu apă, solvenul se înlătură prin distilare, iar reziduul se recrystalizează din eter dietilic. Temperatura de topire a compusului fiind de 150...151°C.

35 Procedeu decurge conform schemei de reacție:



40 Avantajele procedurii propus sunt: accesibilitatea reagenților aplicați, convenabilitatea metodei de sinteză și simplitatea metodei de purificare a produsului final prin cristalizare.

**Exemplu de realizare a invenției**

În calitate de compus inițial în sinteza compusului revendicat se utilizează cetona - 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă [Brevet de invenție MD 4505 B1 2017.08.31].

45 La soluția alcătuită din 1,67 g (0,01 mol) triazolil-cetonă - 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă și 1,34 g (0,011 mol) alchida salicilică în 30 mL benzen se adaugă în cantități catalitice piperidină 0,043 g (0,0005 mol) și acid acetic 0,105 g (0,0017 mol). Amestecul se fierbe timp de 5 ore (controlat periodic cu ajutorul CSS) cu distilarea azeotropă a apei formate, folosind aparatul Dean-Stark, apoi soluția de benzen se răcește până la temperatura camerei, rămășițele de

# MD 4665 B1 2019.12.31

4

catalizatori se extrag cu apă, apoi soluția benzenică a produsului final se usucă cu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Solventul se distilează, iar reziduu se recristalizează din eter dietilic.

Randamentul reacției este de 70% (2,1 g), p.t.= 150...151°C.

5 Structura compusului 1 este confirmată pe baza analizei elementelor: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, M = 271.31.

Calculat,(%): C, 66,41; H, 6,32; N, 15,49.

Găsit,(%): C, 67,3; H, 6,00; N, 14,82. IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 653,6; 673,8; 749,8; 758,9; 875,2; 997,5; 1062,1; 1125,7; 1155,9; 1233,3; 1284,3; 1411,7; 1459,0; 1485,0; 1508,6; 1631,2; 2977,8; 3068,7.

10 Spectrul RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, ppm, J/Hz ): 8,69 s (1H, 1,2,4-triazol); 8,18 s (1H, 1,2,4-triazol); 8,0 s (1H, OH); 7,28 dd (1H, J=7,4 Hz; J=0,8 Hz); 7,25 td (1H, J=7,8 Hz; J=1,4 Hz); 7,10 s (1H, vinil); 6,917 td (1H, J=7,4 Hz; J=0,8 Hz); 6,89 d (1H, J=8,2 Hz); 0,74 s (9H, Bu).

15 Spectrul RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 152,9 (benzen); 151,8 (triazol); 145,1 (triazol); 131,1 (benzen); 129,8 (vinil); 128,3 (benzen); 121,4 (benzen); 123,3 (vinil); 118,7; 114,8 (benzen); 103,8 (quad.C); 42,9 (quad.C); 24,6 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Structura obținută fiind confirmată prin datele IR, RMN și analiza cu raze X.

20 Activitatea fungică a compusului obținut a fost evaluată conform metodei descrise în literatură [Haroun M., Tratat C., Tsolaki E., & Geronikaki A. Thiazole-based thiazolidinones as potent antimicrobial agents. Design, synthesis and biological evaluation. Combinatorial chemistry & high throughput screening, 2016, 19(1), pag. 51-57]. Astfel, a fost depistat că activitatea fungică față de *Aspergillus fumigatus* și *Aspergillus niger* este de 7 de ori mai mare decât cea a fungicidului de referință – ketoconazol. Față de *Trichoderma viride* și *Penicillium ochrochloron* activitatea este de 20 ori mai mare decât cea a ketoconazolului.

25

Tabel

Concentrațiile fungicide minime (MFC) ale compusului de studiu față de cele ale compușilor de referință

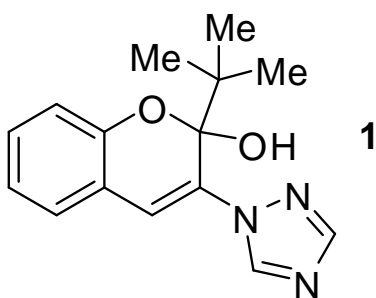
Tulpina	MFC, mg/mL		
	2-terț-butil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2H-cromen-2-ol	Ketoconazol	Bifonazol
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0.075	0.50	0.20
<i>Aspergillus niger</i>	0.075	0.50	0.20
<i>Trichoderma viride</i>	0.075	1.50	0.20
<i>Penicillium ochrochloron</i>	0.075	1.50	0.25

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

1. US 4749716 A 1988.06.07
2. CA 1168248 A 1984.05.29
3. Kumar A., Thadkapally S., Menon R. S. Base-Mediated Cyclocondensation of Salicylaldehydes and 2-Bromoallyl Sulfones for the Synthesis of 3-Sulfonylchromene Derivatives and Their Regioselective Friedel-Crafts Heteroarylation Reactions. The Journal of Organic Chemistry, 2015, 80, pag. 11048-11056.

**(57) Revendicări:**

1. Compusul 2-terț-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-ol cu formula:



care manifestă activitate antifungică.

2. Procedeu de obținere a compusului definit în revendicarea 1, care include interacțiunea unei părți molare de 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă cu 1,1 părți molare de aldehida salicilică la fierbere, timp de 5 ore, a amestecului în benzen în prezența unor cantități catalitice de piperidină și acid acetic, cu distilarea azeotropă a apei formate, după răcire rămășițele de catalizatori se extrag cu apă, solvenul se înlătură prin distilare, iar reziduul se recristalizează din eter dietilic.