



MD 1773 Y 2024.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1773** (13) **Y**
(51) Int.Cl: **A01N 43/653** (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 317/28 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2024 0050 (22) Data depozit: 2023.05.19 (67) Numărul cererii transformate și data transformării: a 2023 0012; 2024.05.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2024.09.30, BOPI nr. 9/2024
(71) Solicitant: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; LUPĂȘCU Galina, MD; STÂNGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD; SUCMAN Natalia, MD; LUPĂȘCU Lucian, MD; GAVZER Svetlana, MD; CRISTEA Nicolae, MD (73) Titular: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea bromurii de 4-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetil)-1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-4-*iu* în calitate de compus activ contra fungilor *Fusarium avenaceum* și *Fusarium oxysporum*

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie și agricultură, în special la utilizarea unui derivat cuaternar al 1,2,4-triazolului în calitate de remediu fungicid contra *Fusarium avenaceum* și *Fusarium oxysporum*.

Conform invenției, se revendică utilizarea bromurii de 4-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetil)-1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-4-*iu* în calitate de compus activ contra ciupercilor fitopatogene din speciile *F. avenaceum* și *F.*

2
oxysporum – unii dintre agenții cauzali ai putregaiului de rădăcină.

Rezultatul tehnic constă în sporirea activității fungitoxice a compusului din invenție în raport cu cea mai apropiată soluție cu 18...55% pentru *F. avenaceum* și cu 23...53% pentru *F. oxysporum*, în intervalul de concentrații 0,01...0,00125%.

Revendicări: 1

MD 1773 Y 2024.09.30

(54) Use of 4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl)-1-((2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-1,2,4-triazole-4-ium bromide as an active compound against *Fusarium avenaceum* and *Fusarium oxysporum* fungi

(57) Abstract:

1
The invention relates to chemistry and agriculture, in particular to the use of a quaternary derivative of 1,2,4-triazole as a fungicidal agent against *Fusarium avenaceum* and *Fusarium oxysporum* fungi.

According to the invention, claimed is the use of 4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl)-1-((2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-1,2,4-triazole-4-ium bromide as an active compound against phytopathogenic fungi of the species *F.*

2
avenaceum and *F. oxysporum* - some from root rot causative agents.

The technical result consists in increasing the fungitoxic activity of the compound according to the invention relative to the closest analogue by 18...55% for *F. avenaceum* and by 23...53% for *F. oxysporum*, in the concentration range of 0.01...0.00125%.

Claims: 1

(54) Использование бромиды 4-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-1-((2-(2,4-дихлорфенил)-4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий в качестве активного соединения против грибов *Fusarium avenaceum* и *Fusarium oxysporum*

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к химии и сельскому хозяйству, в частности к использованию четвертичного производного 1,2,4-триазола в качестве фунгицидного средства против *Fusarium avenaceum* и *Fusarium oxysporum*.

Согласно изобретению, заявлено использование бромиды 4-(2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил)-1-((2-(2,4-дихлорфенил)-4-пропил-1,3-диоксолан-2-ил)метил)-1H-1,2,4-триазол-4-ий в качестве активного соединения против

2
фитопатогенных грибов видов *F. avenaceum* и *F. oxysporum* — одни из возбудителей корневой гнили.

Технический результат заключается в повышении фунгитоксической активности соединения по изобретению по отношению к ближайшему аналогу на 18...55% для *F. avenaceum* и на 23...53% для *F. oxysporum*, в диапазоне концентраций 0,01...0,00125%.

П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Invenția se referă la chimie și agricultură, și în special la utilizarea unui derivat cuaternar al 1,2,4-triazolului în calitate de remediu fungicid contra fungilor *Fusarium avenaceum* și *Fusarium oxysporum*.

Fungii *F. avenaceum* și *F. oxysporum* sunt agenți patogeni ai putregaiului de rădăcină la grâu și ai maladiilor spicelor la culturile păioase (Lupașcu G. Putregaiul de rădăcină la grâul comun de toamnă. Chișinău: Print-Caro, 2020, 120 p.).

Conform datelor recente, contaminarea crescută a culturilor de grâu și orz din Europa și Asia cu micotoxine emergente, cum ar fi eniatinele sau bovericina, produse de *F. avenaceum* sugerează că această specie ar putea fi implicată în viitoarele crize de siguranță alimentară (Ponts N., Gautier Ch., Gouzy J. et al. Evolution of *Fusarium tricinctum* and *Fusarium avenaceum* mitochondrial genomes is driven by mobility of introns and of a new type of palindromic microsatellite repeats. BMC Genomics, BioMed Central, 2020, 21(1), 358 ([10.1186/s12864-020-6770-2](https://doi.org/10.1186/s12864-020-6770-2)). Întrucât speciile *Fusarium*, ca și multe alte micromicete, ușor se adaptează la preparatele chimice utilizate în măsurile de protecție a plantelor, sunt deosebit de actuale cercetările cu privire la identificarea noilor compuși cu activitate antifungică, ceea ce a și prezentat scopul prezentelor investigații.

Este cunoscută utilizarea compusului (Z)-1-(2,4-diclorfenil)-5-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)hex-1-en-3-onă în calitate de remediu antifungic către fungii *Alternaria alternata* și *Fusarium aquaeductum* care reprezintă agenți cauzali frecvent întâlniți la putregaiul de rădăcină [1].

Dezavantajul acestei utilizări constau în aceea că activitatea antifungică nu este la un nivel suficient de înalt.

Problema rezolvată de invenție constă în extinderea gamei de utilizări a preparatelor din clasa 1,2,4-triazolilor în agricultură pentru combaterea putregaiului de rădăcină provocat de fungii *F. avenaceum* și *F. oxysporum*.

Esența invenției constă în aceea că se revendică utilizarea unui compus din clasa 1,2,4 triazolilor: bromură de 4-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetil)-1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-4-ii în calitate de compus activ contra ciupercilor fitopatogene din speciile *F. avenaceum* și *F. oxysporum* – unii dintre agenții cauzali ai putregaiului de rădăcină. Concentrațiile active variază în diapazonul 0,00125...0,01%.

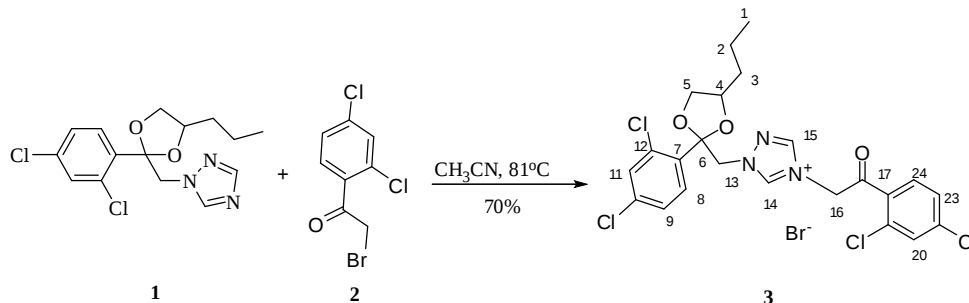
Avantajele invenției constau în aceea că utilizarea compusului - bromură de 4-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetil)-1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-4-ii contribuie la sporirea activității fungitoxice pentru unii dintre agenții cauzali ai putregaiului de rădăcină – *F. avenaceum* și *F. oxysporum* în raport cu soluția cea mai apropiată.

Rezultatul tehnic constă în sporirea activității fungitoxice a compusului din invenție în raport cu soluția cea mai apropiată cu 18...55% pentru fungul *F. avenaceum* și cu 23...53% pentru *F. oxysporum* în intervalul de concentrații 0,01...0,00125%, respectiv, în ultimele zile de cultivare a fungilor.

Exemplu de realizare a invenției

1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol (**1**) și 2-bromo-1-(2,4-diclorfenil)etanonă (**2**) au fost procurate de la firma Aldrich.

Sinteza compusului revendicat (**3**) decurge conform schemei de realizare:



Amestecul reactant alcătuit din părți echimolare 1,56 g (4,55 mmol) de 1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol (**1**) și 2-bromo-1-(2,4-diclorfenil)etanonă 1,22 g (4,55 mmol) (**2**) în 40 mL acetonitril, se fierbe timp de 2,5 ore (control CSS), apoi din soluția reactantă se evaporază excesul de acetonitril în vid. Rămășița se cristalizează din alcool. Substanța cristalină (**3**) a fost uscată la temperatura camerei.

Randamentul reacției este de 1,92 g (70%).

Punctul de topire – 158-159°C.

Structura compusului (3) este confirmată pe baza analizei elementelor și datelor spectrale:
 $C_{23}H_{22}BrCl_4N_3O_3$, M: 610,16.

Calculat,(%): C - 45,27; H - 3,63; N - 6,89

Stabilit,(%): C - 44,91; H - 3,28; N - 6,47

IR (ν , cm^{-1}): 3432; 3370; 3051; 2964; 2934; 2876; 1719; 1585; 1556; 1467; 1426; 1376; 1343; 1251; 1218; 1167; 1175; 1109; 1065; 1029; 989; 974; 905; 892; 841; 826; 809; 750; 724; 695; 669.

Obținerea unui singur izomer (3) este confirmată prin metoda RMN.

Spectrul RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10,17 (s, 1H, H-14); 9,19 (s, 1H, H-15); 8,10 (bd, J = 7,0, 1H, H-23); 7,92 (bs, 1H, H-20); 7,77 (dd, J = 8,5; 2,1; 1H, H-22); 7,74 (d, J = 2,1, 1H, H-3); 7,65 (d, J = 8,5; 1H, H-6); 7,54 (dd, J = 8,5; 2,1; 1H, H-5); 6,12 (bs, 2H, H-16); 5,11 (s, 2H, H-13); 4,01 (t, J = 7,0, 1H, H-8); 3,95 (kvt, J = 6,8; 1H; H-9); 3,41 (dd, J = 8,0; 7,0; 1H); 1,50-1,29 (m, 4H, H-10,11); 0,87 (t, J = 7,0; 3H; H-12).

Spectrul RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 190,33 (C-17); 145,55 (C-15); 139,05 (C-21); 135,45 (C-4); 134,80 (C-2); 133,45 (C-19); 132,97 (C-1); 132,16 (C-18); 131,55 (C-20); 131,52 (C-23); 131,27 (C-3); 130,68 (C-6); 128,45 (C-22); 128,03 (C-5); 105,99 (C-7); 76,93 (C-9); 70,26 (C-8); 56,30 (C-13); 56,05 (C-16); 34,12 (C-10); 18,88 (C-11); 14,21 (C-12). Compusul a fost obținut conform procedeuului descris în cererea de brevet: EP 0026990 A1 1981.04.15.

Izolarea fungilor *F. avenaceum* și *F. oxysporum* – agenți cauzali ai putregaiului de rădăcină la grâu s-a efectuat în condiții aseptice pe mediu PDA (Potatoes Dextrosis Agar) (Методы экспериментальной микологии. Киев: Наукова думка, 1982, 550 p.). Acest mediu este unul din cele mai optime medii pentru izolarea, cultivarea și cercetarea caracterelor morfologo-culturale ale patogenilor menționați. Au fost utilizate fragmente mici de țesut cu semne de putrefacție de la baza tulpinii de grâu. Fragmentele au fost aseptizate în soluție de hipoclorit de calciu de 2% timp de 1-2 min, după care s-au clătit de 2-3 ori în apă distilată, presat între 2 foițe de hârtie de filtru și plasat pe mediu în preajma flăcării de gaz.

Identificarea patogenilor s-a efectuat în baza caracteristicilor macro- și microscopice conform determinatoarelor (Билай В.И. Фузари. Киев: Наукова думка, 1977. 422 p.; Barnett H.L., Hunter B.B. Illustrated Genera of Imperfect Fungi, fourth edition. APS Press, 1998, 218 pp).

Compușii din invenție și soluția cea mai apropiată au fost suplimentați la mediul nutritiv PDA în concentrațiile 0,01 (1); 0,005 (2); 0,0025 (3); 0,00125(4), care s-a aseptizat prin autoclavare la presiunea de 0,5 atm timp de 30 min. Martorul indicat în tabel reprezintă mediu nutritiv PDA nesuplimentat cu preparat. Mediul aseptizat, fierbinte s-a turnat în cutii Petri, câte 10 mL în fiecare. După solidificarea mediului, fungii au fost însămânțați – câte un disc de PDA cu miceliul fungului, cu diametrul de 4 mm în centrul cutiei Petri. Cutiile cu fungii însămânțați, au fost menținute în termostat la temperatura de 24°C. Înregistrarea diametrului coloniilor (câte 2 diametre perpendiculare, media cărora a servit ca indice biometric) s-a efectuat din ziua 3-4 de la însămânțare, în dependență de viteza de creștere a fungilor. Experiențele s-au efectuat în 5 repetiții. Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.

Tabelul 1

Influența derivaților triazolici asupra creșterii fungului *F. avenaceum*

Varian- tă	Concen- trație, %	Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5	
		Diametrul coloniei, mm	% din martor	Diametrul coloniei, mm	% din martor	Diametrul coloniei, mm	% din martor
Martor	-	51,6±1,6	-	79,4±1,6	-	90,0±0	-
Inven- ția	0,01%	8,0±0,7*	15,5	8,0±0,7*	10,1	19,6±0,4*	21,8
	0,005	9,8±0,9*	18,9	9,5±0,7*	12,0	19,3±1,3*	21,4
	0,0025	13,0±0,9*	25,2	13,0±0,9*	16,4	24,8±1,3*	27,5
	0,00125	15,0±1,2*	29,1	15,0±1,2*	18,9	28,1±1,6*	31,3
Soluția cea mai apropi- ată	0,01%	15,3±1,6*	29,6	24,4±1,8*	30,7	36,1±2,5*	40,1
	0,005	20,4±0,4*	39,5	34,5±0,6*	43,5	50,4±0,2*	56,0
	0,0025	26,8±1,2*	51,9	47,3±1,1*	59,5	68,0±1,4*	75,6
	0,00125	32,8±1,6*	63,5	53,9±1,4*	67,9	77,5±1,6*	86,1

*- diferență de martor statistic semnificativă, $p < 0,05$.

Conform rezultatelor prezentate, se atestă sporirea activității fungitoxice în ultima zi de cultivare în urma utilizării compusului din invenție în raport cu cel din cadrul soluției celei mai apropiate asupra *F. avenaceum* cu 18...55% în intervalul de concentrații 0,01...0,00125%, respectiv.

Tabelul 2

Influența derivaților triazolici asupra creșterii fungului *F. oxysporum*

Variantă	Concen- trație, %	Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5	
		Diametrul coloniei, mm	% din martor	Diametrul coloniei, mm	% din martor	Diametrul coloniei, mm	% din martor
Martor	-	26,7±1,3	-	37,5±1,5	-	55,0±1,7	-
Invenția	0,01%	6,1±0,7*	23,0	6,1±0,7*	16,4	8,9±0,9*	16,2
	0,005	7,4±0,6*	27,7	7,4±0,6*	19,7	10,4±0,2*	18,9
	0,0025	8,6±1,0*	32,4	8,6±1,0*	23,0	13,5±1,7*	24,6
	0,00125	8,4±0,2*	31,4	8,4±0,2*	22,4	12,0±0,7*	21,8
Soluția cea mai apropiată	0,01%	9,9±1,8*	37,0	14,6±1,8*	39,0	19,5±2,3*	35,5
	0,005	13,8±0,7*	51,5	19,1±1,1*	51,0	24,8±0,8*	45,0
	0,0025	20,0±1,0*	75,0	26,4±0,2*	70,4	33,1±0,3*	60,3
	0,00125	18,1±0,4*	68,0	27,9±1,1*	74,4	35,1±0,6*	64,0

*- diferență de martor statistic semnificativă, $p < 0,05$.

5

Tabelul 2 (continuare)

Influența derivaților triazolici asupra creșterii fungului *F. oxysporum*

Variantă	Concentrație, %	Ziua 6		Ziua 7	
		Diametrul coloniei, mm	% din martor	Diametrul coloniei, mm	% din martor
Martor	-	58,9±2,0	-	66,5±2,4	-
Invenția	0,01%	11,0±0,7*	18,7	13,4±0,8*	20,1
	0,005	13,0±0,5*	22,1	15,0±0,4*	22,6
	0,0025	14,5±1,1*	24,6	17,3±0,9*	25,9
	0,00125	14,4±0,6*	24,4	17,5±0,9*	26,3
Soluția cea mai apropiată	0,01%	22,3±3,0*	37,8	28,3±1,6*	42,5
	0,005	32,0±1,0*	54,3	37,6±1,1*	56,6
	0,0025	40,5±0,5*	68,7	46,9±0,5*	70,5
	0,00125	44,3±0,9*	75,1	52,5±1,9*	79,0

*- diferență de martor statistic semnificativă, $p < 0,05$.

10

Conform rezultatelor prezentate, se atestă sporirea activității fungitoxice în ultima zi de cultivare în urma utilizării compusului din invenție în raport cu cel din cadrul soluției celei mai apropiate asupra *F. oxysporum* cu 23...53% în intervalul de concentrații 0,010,00125%, respectiv.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4823 B1 2022.09.30

(57) Revendicări:

Utilizarea bromurii de 4-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetil)-1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-4-ii în calitate de compus activ contra fungilor *Fusarium avenaceum* și *Fusarium oxysporum*.