



MD 1824 Y 2025.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1824** (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 0111 (22) Data depozit: 2023.09.28 (67) Numărul cererii transformate și data transformării: a 2023 0029; 2024.11.14	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2025.03.31, BOPI nr. 3/2025
(71) Solicitant: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; LUPAȘCU Galina, MD; STÂNGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD; SUCMAN Natalia, MD; LUPAȘCU Lucian, MD; GAVZER Svetlana, MD; CRISTEA Nicolae, MD (73) Titular: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) **Aplicarea bromurii de 4-(2-(bifenil-4-il)-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:

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

Conform invenției, se revendică aplicarea bromurii de 4-(2-(bifenil-4-il)-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 *F. avenaceum* și *F. oxysporum* – unii dintre agenții cauzali ai putregaiului de rădăcină.

Rezultatul tehnic constă în sporirea activității fungitoxice a compusului din invenție în raport cu soluția cea mai apropiată cu 20...51% pentru *F. avenaceum* și cu 19...50% pentru *F. oxysporum*, în intervalul de concentrații 0,00125...0,01%.

Revendicări: 1

MD 1824 Y 2025.03.31

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

Invenția se referă la chimie și agricultură, și în special la aplicarea unui derivat cuaternar al 1,2,4-triazolului în calitate de compus activ 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 grâu 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), p. 16 ([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 aplicarea 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 aquaeductuum* care reprezintă agenți cauzali frecvent întâlniți la putregaiul de rădăcină [1].

Dezavantajul acestei aplicări constă în aceea că activitatea antifungică nu este la un nivel suficient de înaltă.

Problema rezolvată de invenție constă în extinderea gamei de aplicări 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 aplicarea unui compus din clasa 1,2,4 triazolilor: bromură de 4-(2-(bifenil-4-il)-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%.

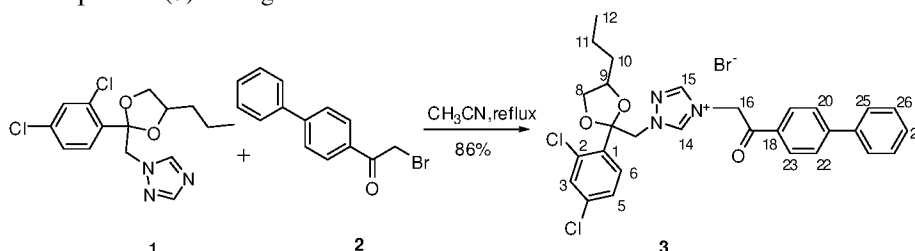
Avantajele invenției constau în aceea că aplicarea compusului - bromură de 4-(2-(bifenil-4-il)-2-oxoetil)-1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-4-ii contribuie la sporirea activității fungitoxice pentru unii dintre agenții cauzali ai putregaiului de rădăcină – *F. 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 20...51% pentru fungul *F. avenaceum* și cu 19...50% 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 1-(bifenil-4-il)-2-bromoetană (**2**) au fost procurate de la firma Aldrich.

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



Amestecul reactant alcătuit din părți echimolare de 1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol (**1**) și 1-(bifenil-4-il)-2-bromoetană (**2**) în acetonitril, se fierbe timp de 2 ore (control periodic cu ajutorul CSS). Apoi din soluția reactantă se evaporă excesul de acetonitril în vid. Rămășița solidă se purifică din acetonitril. Substanța (**3**) cristalină se filtrează și se usucă la temperatura camerei.

Randamentul reacției este de 86%.

Punctul de topire – 127-129°C.

Structura compusului (**3**) este confirmată pe baza analizei elementelor și datelor spectrale: $C_{29}H_{28}BrCl_2N_3O_3$; M: 617,36.

Calculat, (%): C – 56,42; H – 4,57; N – 6,81

Stabilit, (%): C - 56,11; H - 4,18; N - 6,42

IR (ν , cm^{-1}): 3399; 2958; 2931; 1693; 1603; 1578; 1559; 1527; 1486; 1463; 1429; 1404; 1377; 1338; 1238; 1196; 1166; 1105; 1063; 1024; 990; 912; 867; 838; 815; 799; 763; 741; 721; 696.

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

Spectrul RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10,19 (s, 1H, H-14), 9,21 (s, 1H, H-15), 8,18 (d, $J=8,5$, 2H, H-19), 8,00 (d, $J=8,5$, 2H, H-20), 7,83 (d, $J=7,6$, 2H, H-23), 7,75 (d, $J=2,1$, 1H, H-3), 7,67 (d, $J=8,5$, 1H, H-6), 7,58-7,53 (m, 3H, H-24), 7,48 (t, $J=7,3$, 1H, H-25), 6,23 (s, 2H, H-16), 5,11 (s, 2H, H-13), 4,01 (t, $J=6,5$, 1H, H-8), 3,97 (kvt, $J=6,5$, 1H, H-9), 3,44 (dd, $J=8,0$, 7,0, 1H, H-8), 1,41-1,19 (m, 4H, H-10,11), 0,87 (t, $J=7,1$, 3H, H-12).

10 Spectrul RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 190,40 (C-17), 145,45 (C-15), 145,61 (C-16), 138,95 (C-4), 135,44 (C-2), 135,44 (C-2), 134,85 (C-18), 132,99 (C-22), 132,69 (C-21), 131,27 (C-3), 130,69 (C-6), 129,67 (C-19), 129,46 (C-20), 129,27 (C-5), 128,03 (C-27), 127,94 (C-1), 127,74 (C-23), 127,58 (C-24), 106,02 (C-7), 76,95 (C-9), 70,29 (C-8), 56,08 (C-13), 54,31 (C-16), 34,18 (C-10), 18,89 (C-11), 14,24 (C-12).

15 Compusul a fost obținut conform procedurii descris în cererea de brevet: EP 0026990 A1 1981.04.15

Izolarea fungilor *F. avenaceum* și *F. oxysporum* – agenții 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.

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

30 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, funghi au fost însămânțați – câte un disc de PDA cu miceliul fungului, cu diametrul de 4 mm în centrul cutiei Petri. Cutiile cu funghi 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. 35 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*

Varianta	Concentrație, %	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	-
Invenția	0,01%	8,3±0,7*	16,0	12,9±1,6*	16,2	18,4±1,0*	20,4
	0,005	10,6±0,4*	20,6	17,9±0,7*	22,5	22,4±0,1*	24,9
	0,0025	13,1±1,9*	25,5	22,0±2,0*	27,7	29,0±1,7*	32,2
	0,00125	15,6±1,5*	30,3	24,0±0,9*	30,2	31,9±0,2*	35,4
Soluția cea mai apropiată	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

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

Conform rezultatelor prezentate, se atestă sporirea activității fungitoxice în ultima zi de cultivare în urma aplicării compusului din invenție în raport cu cel din cadrul soluției celei mai apropiate asupra *F. avenaceum* cu 20...51% în intervalul de concentrații 0,01...0,00125%, respectiv.

45

Tabelul 2

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±1,9	-	66,5±2,4	-
Invenția	0,01%	14,0±0,5*	23,8	15,6±0,7*	23,5
	0,005	14,8±1,9*	25,0	16,5±1,9*	24,8
	0,0025	14,8±0,3*	25,0	16,5±0,7*	24,8
	0,00125	16,6±0,6*	28,2	19,3±0,6*	29,0
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, $p < 0,05$.

5

Conform rezultatelor prezentate, se atestă sporirea activității fungitoxice în ultima zi de cultivare în urma aplicării compusului din invenție în raport cu cel din cadrul soluției celei mai apropiate asupra *F. oxysporum* cu 19...50% în intervalul de concentrații 0,01...0,00125%, respectiv.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4823 B1 2022.09.30

(57) Revendicări:

Aplicarea bromurii de 4-(2-(bifenil-4-il)-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*.

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALA A REPUBLICII
MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2023 0029 (32) Data de prioritate recunoscută:		
(22) Data depozit: 2023.09.28 Raport de documentare internațională: <input type="checkbox"/> da		
(71) Solicitant: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD		
(54) Titlu: Bromură de 4-(2-(bifenil-4-il)-2-oxoetil)-1-((2-(2,4-diclorfenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-4-ium cu proprietăți antifungice către fungii <i>Fusarium avenaceum</i> și <i>Fusarium oxysporum</i>		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 405/06</i> (2006.01) <i>A01N 43/653</i> (2006.01) <i>C07D 249/08</i> (2006.01) <i>A01P 3/00</i> (2006.01) <i>C07D 317/28</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate, trunchiere automată stânga/dreapta): <i>C07D 405/06 C07D 249/08 C07D 317/28 A01N 43/653 A01P 3/00</i> Triazol, dioxolan, bifenil, fungicid, <i>Fusarium avenaceum</i> , <i>Fusarium oxysporum</i>		
"Worldwide" (Espacenet): <i>C07D 405/06 C07D 249/08 C07D 317/28 A01N 43/653 A01P 3/00</i> 1,2,4-triazole, 1,3-dioxolane, 2,4-dichlorophenyl, bromide, fungicide, <i>Fusarium avenaceum</i> , <i>Fusarium oxysporum</i>		
EA, CIS (Eapatis): <i>C07D 405/06 C07D 249/08 C07D 317/28 A01N 43/653 A01P 3/00</i> Триазол, 1,3-диоксолан, бромид, фунгицид, <i>Fusarium avenaceum</i> , <i>Fusarium oxysporum</i>		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
https://scholar.google.com/		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
X	EP 0026990 A1 1981.04.15	1
A, D, C	MD 4823 B1 2022.09.30	1-2

A	MD 685 F1 1997.03.31	1-2
A	MD 1064 F1 1998.10.31	1-2
A	MD 1636 Y 2022.08.31	1-2
A	US 5250559 A 1993.10.05	1-2

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării, 2024.10.23

Consultantă principală , LEVIȚCHI Svetlana

