



MD 4853 C1 2023.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4853** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07F 3/04* (2006.01)
C07F 15/06 (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01)
C12N 1/14 (2006.01)
C12N 1/38 (2006.01)
C12N 9/20 (2006.01)
C12R 1/845 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2021 0069 (22) Data depozit: 2021.10.11	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2023.04.30, BOPI nr. 4/2023
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL MEC, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ, MD; INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE, MD (72) Inventatori: BULHAC Ion, MD; URECHE Dumitru, MD; BOUROȘ Pavlina, MD; DANILESCU Olga, MD; CILOCI Alexandra, MD; CLAPCO Steliana, MD (73) Titular: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD; INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA TEHNICĂ A MOLDOVEI, MD	

(54) Tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu cu proprietăți de stimulator al activității lipolitice la tulpina de fungi *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimia coordinativă și microbiologie, în special la un compus nou tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu, care poate fi utilizat în calitate de stimulator al activității lipolitice la tulpina de fungi *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03.

Conform invenției se revendică compusul coordinativ tetra(izotiocianat)

2
cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu cu formula $[CaL_3][Co(NCS)_4]$, unde L reprezintă esterul dimetilic al acidului 2,6-piridindicarboxilic.

Compusul stimulează cu 7...90%, în funcție de concentrația aplicată, producerea lipazelor exocelulare la tulpina de fungi *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03.

Revendicări: 2

Figuri: 1

MD 4853 C1 2023.11.30

(54) Tris(dimethyl pyridine-2,6-dicarboxylate)calcium tetra(isothiocyanate)cobaltate(II) with properties of lipolytic activity stimulant in the fungal strain *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03

(57) Abstract:

1
The invention relates to coordination chemistry and microbiology, in particular to a new compound tris(dimethyl pyridine-2,6-dicarboxylate)calcium

tetra(isothiocyanate)cobaltate(II), which can be used as a lipolytic activity stimulant in the fungal strain *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03.

According to the invention, claimed is a coordination compound tris(dimethyl pyridine-2,6-dicarboxylate)calcium

2
tetra(isothiocyanate)cobaltate(II) with the formula $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$, where L is 2,6-pyridinedicarboxylic acid dimethyl ester.

The compound stimulates the production of extracellular lipases in the fungal strain *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 by 7...90%, depending on the concentration used.

Claims: 2

Fig.: 1

(54) Тетра(изотиоцианат)кобальтат(II) трис (диметил пиридин-2,6-дикарбоксилат)кальция со свойствами стимулятора липолитической активности штамма грибов *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к координационной химии и микробиологии, в частности к новому соединению

тетра(изотиоцианат)кобальтат(II) трис(диметил пиридин-2,6-дикарбоксилат)кальция, которое может быть использовано в качестве стимулятора липолитической активности штамма грибов *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03.

Согласно изобретению заявляется координационное соединение тетра(изотиоцианат)кобальтат(II)

2
трис(диметил пиридин-2,6-дикарбоксилат)кальция с формулой $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$, где L представляет собой сложный диметиловый эфир 2,6-пиридиндикарбоксиловой кислоты.

Соединение стимулирует у штамма грибов *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 продуцирование внеклеточных липаз на 7...90%, в зависимости от используемой концентрации.

П. формулы: 2

Фиг.: 1

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

Invenția se referă la chimie și biologie, în special la un compus nou tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu ($[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$), care poate fi utilizat în calitate de stimulator al activității lipolitice la micromiceta *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03.

Rhizopus arrhizus CNMN FD 03 reprezintă o tulpină de fungi miceliali (micromicetă), care este producător de lipaze exocelulare cu semnificație biotehnologică și poate fi utilizată în industria microbiologică pentru obținerea enzimelor pectolitice sau lipolitice exocelulare cu spectru larg de aplicare (MD 2458 F1 2004.05.31). Pentru cultivarea tulpinilor de micromicete producătoare de lipaze se utilizează medii nutritive, care includ săruri minerale (diferite modificări ale mediului Czapek) și inductori ai sintezei lipazelor – ingrediente naturale cu conținut de componente lipidice – făină de soia, făină de porumb, extract de porumb, extract de drojdii, tărâțe de grâu etc. Componentele lipidice prezente în cantități mici în ingredientele din compoziția mediului stimulează efectiv biosinteza lipazelor (Fogarty W.M. Микробные ферменты и биотехнология. Москва: Агропромиздат, 1986, с. 189-190).

La multe microorganisme o parte considerabilă de lipaze exocelulare sunt legate de peretele celular, ce poate afecta secreția lipazelor în mediul de cultură și inhibarea biosintezei acestora. Includerea în mediul nutritiv a substanțelor cu abilități de stimulare a eliberării lipazelor legate de peretele celular, spre exemplu, surplusul de ioni ai unor metale, accelerează secreția lipazelor legate în mediul de cultură ce favorizează procesul de biosinteză a lipazelor exocelulare.

Un efect de stimulare a biosintezei lipazelor exocelulare poate asigura și includerea în mediul nutritiv a anumitor compuși coordinativi ai unor metale, în special ai cobaltului. De exemplu, este cunoscută utilizarea în calitate de biostimulator al producerii de enzime lipolitice la tulpina *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 a compusului de cobalt: bis(trietanolamin)-cobalt(II) diizobutirat. Dezavantajul acestui complex constă în faptul că sinteza necesită utilizarea unui compus auxiliar mai greu accesibil ca 3,6-di-2-piridil-1,3,4,5,-tetrazină [1].

Este necesar de menționat faptul că compușii unor metale nu posedă proprietăți de biostimulatori ai sintezei enzimelor, ci din contra, se manifestă ca inhibitori ai biosintezei acestor lipaze (Bulhac I. et al. Structure and some biological properties of Fe(III) complexes with nitrogen-containing ligands. Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry, 2016, vol. 11(1), pp. 39-49).

Se cunoaște faptul, că utilizarea în mediul nutritiv a compușilor coordinativi ai cobaltului(III) – $[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{Thio})_2]_3\text{F}[\text{SiF}_6] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ și $[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{Thio})_2]_2[\text{SiF}_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ în calitate de biostimulatori, asigură creșterea capacității biosintetice a micromicetei *Rhizopus arrhizus* producătoare de enzime pectolitice [2]. Deși biostimulatorul este activ, el nu este stabil la păstrare și coroziv, interacționează cu sticla datorită prezenței fluorului în anionul de hexafluorsilicat.

Este cunoscută utilizarea în mediul nutritiv a nanoparticulelor de Fe_3O_4 , în calitate de biostimulator, care asigură o creștere sporită a capacității biosintetice a micromicetelor producătoare de lipaze exocelulare [3]. Dezavantajul mediului nutritiv ce conține ca biostimulator nanoparticule de Fe_3O_4 , constă în faptul că este necesară dispersarea prealabilă riguroasă cu ultrasunet a nanoparticulelor de Fe_3O_4 , operație, care prezintă riscuri de sănătate prin inhalarea sau contactul direct al nanoparticulelor cu pielea. Astfel, utilizarea nanoparticulelor de Fe_3O_4 în calitate de biostimulator necesită condiții speciale, care pot conduce la ridicarea prețului produsului final. Alt dezavantaj constă în faptul că deși activitatea lipolitică este destul de înaltă, maximum de activitate al tulpinii de fungi miceliali *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 se atinge în a 2-a zi de cultivare, pe când în cazul compusului revendicat aceasta se manifestă în prima zi de cultivare.

Sunt cunoscuți compuși ai cobaltului(III) în baza dimetilglioximei și 1,2-ciclohexandiondioximei cu formulele $[\text{Co}(\text{NioxH})_2(\text{An})_2]_2[\text{ZrF}_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{An})_2]_2[\text{ZrF}_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ și $[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{An})_2]_2[\text{TiF}_6]$ în care An – anilina, care manifestă o activitate destul de înaltă de biostimulare de producere a lipazelor la tulpina *Rhizopus arrhizus* [4]. Relativ cel mai activ se manifestă compusul heterobimetalic $[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{An})_2]_2[\text{ZrF}_6] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, care poate fi considerat și analog proxim.

Dezavantajele acestor compuși, inclusiv și al analogului proxim, constau în:

- deosebirea esențială a componentelor compușilor dioximici și compusului revendicat, în primul caz liganzii oximici și anilina sunt bi- și respectiv monodentați, pe când în compusul revendicat liganzul este tridentat;

- compușii dioximici conțin în componența lor fluoruri, care impun condiții speciale pentru sinteză sau păstrare (a nu se folosi vase din sticlă), pe când compusul revendicat, se obține și se păstrează în vase de sticlă, fără a necesita condiții speciale;

- sinteza compușilor de Co(III), inclusiv a dioximaților, pornește de la săruri inițiale de Co(II), care trebuie oxidate cu oxidanți;

- pentru obținerea acestor compuși dioximați se utilizează anilina ca ligand axial, care este o amină toxică pentru om, pe când sinteza compusului revendicat nu necesită acest reagent toxic;

- sinteza dioximaților de Co(III) cu anioni de hexafluorozirconat și hexafluorotitanat conform [4], pe lângă oxidare, s-a realizat reieșind din sărurile $\text{CoZrF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și $\text{CoTiF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Aceste săruri inițiale practic în prezent nu sunt produse de firmele specializate, fapt ce complică încă mai mult sinteza dioximaților de Co(III);

- deși activitatea de stimulare a producerii lipazelor de tulpina *Rhizopus arrhizus* este destul de înaltă, maximul de producere a lipazelor se atinge în ziua a doua de cultivare.

Astfel, compusul revendicat înlătură dezavantajele menționate pentru compușii dioximatici descriși în [4] și face utilizarea lui mai comodă și mai convenabilă din punct de vedere economic comparativ cu dioximații de Co(III).

Problema tehnică soluționată de invenție constă în extinderea gamei de compuși coordinați ai cobaltului - biostimulatori ai activității lipolitice la tulpina de micromicete *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 prin sinteza unui nou compus chelat heterometalic de Co și Ca în formă cristalină, ușor separabil prin filtrare, stabil și noncoroziv care ar conține într-un singur compus chimic individual mai multe macro- și microelemente: Co, Ca, N și S. Totodată compusul coordinați biostimulator asigură reducerea duratei de cultivare submersă cu 24 de ore.

Esența invenției constă în obținerea unui compus nou - tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu cu formula $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$ caracterizat prin aceea că manifestă activitate de stimulator al activității lipolitice la cultivarea micromicetei *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03, reducând totodată durata de cultivare cu 24 de ore.

Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea unui complex bimetalic nou monocristalin - tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu - $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$, stabil și noncoroziv, care stimulează activitatea lipolitică la cultivarea micromicetei *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 și asigură atingerea maximului de producere a lipazelor exocelulare în prima zi de cultivare a micromicetei menționate.

Avantajele invenției constau în faptul că:

- caracterul bimetalic al compusului revendicat - $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$ conține în componența sa cobaltul, care este cunoscut ca unul dintre microelementele necesare pentru dezvoltarea normală a plantelor superioare și inferioare;

- compusul revendicat se obține în formă de monocristale, ceea ce face posibilă obținerea în stare pură, separarea ușoară și spălarea lui;

- pentru sinteza compusului revendicat nu este necesar de a utiliza oxidarea cu oxigen sau reagenți greu accesibili, ca hexafluorozirconatul sau hexafluorotitanatul de cobalt(II);

- obținerea compusului revendicat în formă de monocristale a permis stabilirea absolută a structurii moleculare și cristaline prin metoda difracției razelor X.

Compusul coordinați revendicat $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$, procedeul de sinteză, datele structurale, cât și proprietățile sale biologice nu sunt descrise în stadiul tehnicii.

Exemple de realizare a invenției

Exemplul 1. Sinteza tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu.

Amestecul mecanic din 0,05 g (0,025 mmol) de tiocianat de calciu tetrahidrat, 0,06 g (0,025 mmol) tiocianat de cobalt trihidrat și 0,15 g (0,075 mmol) de 2,6-bis(carbonilclorură)piridină într-un raport molar de 1:1:3 a fost suspendat în 15 mL metanol și refluxat timp de 3 ore. Toate componentele sunt solubile în alcool. Soluția formată are o culoare albastră-violetă. Amestecul s-a filtrat și s-a lăsat la temperatura camerei pentru cristalizare. Peste 24 ore în soluție se formează cristale albastre de forma unor prisme, potrivite pentru analiza roentghenostructurală. Randamentul constituie 47% (0,11 g).

Găsit, %: C 40,57; H 2,88; Ca 4,45; Co 6,45; N 10,74.

Pentru: $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{CaCoN}_7\text{O}_{12}\text{S}_4$

calculat, %: C 40,61; H 2,97; Ca 4,37; Co 6,43; N 10,70.

Spectrul IR (ν, cm^{-1}): 3089sl., 3010sl., 2957sl., 2901f.sl. 2095m., 2058f.p., 1709f.p., 1588p., 1463m., 1436p., 1424umăr, 1326f.p., 1271f.p., 1205m., 1179m., 1155m., 1083m., 1013m., 994p., 951m., 871m., 845m., 826m., 796f.sl., 756p., 731p., 693p., 658m., 540sl., 499umăr, 485umăr, 478m., 434m.,

429m., 404m. (intensitatea relativă a benzilor de absorbție: f.p – foarte puternică; p – puternică; m – medie; sl – slabă).

Compusul este stabil, noncoroziv față de sticlă și poate fi păstrat în recipiente standarde de sticlă.

Exemplul 2. Structura compusului $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$ stabilită prin metoda difracției cu raze X.

Pentru studiul cu raze X a fost selectat un cristal de culoare albastră cu dimensiunile 0,34x0,20x0,07mm. Compusul cristalizează în grupul centrosimetric monoclinic $C2/c$ având parametrii celulei elementare: $a = 15,7908(9) \text{ \AA}$, $b = 15,6777(10) \text{ \AA}$, $c = 17,157(2) \text{ \AA}$, $\beta = 102,172(9)^\circ$, $V = 4152,0(6) \text{ \AA}^3$. Pentru $Z = 4$, compoziția $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{Ca}_1\text{Co}_1\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S}_4$, $M_r 916.84$, $d(\text{calc.}) = 1,467 \text{ g/cm}^3$. Datele experimentale au fost colectate la difractometrul Xcalibur E cu radiație $\text{MoK}\alpha$ și monocromator de grafit. La determinarea structurii au fost folosite 7275 reflexe colectate, din care 3651 sunt independente. Structura a fost determinată cu ajutorul metodelor directe și precizată prin metoda celor mai mici pătrate în cadrul complexului de program (SHELX-97) (Sheldrick G.M. A Short History of SHELX. Acta Crystallogr. 2008, A64, p. 112-122). Toți atomii nehidrogenici au fost precizați anizotrop, pe când cei de hidrogen – izotrop. Factorul de divergență final este 0,0656.

Structura compusului $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$, în care L reprezintă esterul dimetilic al acidului 2,6-piridindicarboxilic, este prezentată în figură. Ca rezultat, acest compus este de tip ionic format din cationul complex $[\text{CaL}_3]^{2+}$ și anionul complex $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{2-}$. În celula elementară ambele componente ale compusului au simetria C_2 , iar la atomul Ca(1) coordonează tridentat fiecare dintre trei molecule de ligand neutre L prin setul de atomi ONO. Ca urmare numărul de coordonare al Ca(1) este 9. Distanțele interatomice Ca–N din poliedrul de coordonare al atomului central de metal din cationul complex, formate cu antrenarea atomilor din liganzii L, sunt egale cu 2,942(3) și 2,944(6) $\text{\AA}$, iar distanțele Ca–O – sunt cuprinse în intervalul 2,513(3)...2,549(3) $\text{\AA}$. În anionul complex distanțele interatomice Co–N din poliedrul de coordonare tetraedric al atomului Co(1) sunt cuprinse în intervalul 1,934(5)...1,952(2) $\text{\AA}$. În rețeaua cristalină a compusului revendicat, între componentele sale, au fost depistate doar legături slabe de hidrogen de tipul C–H...S, distanța donor...acceptor fiind 3.539(5) $\text{\AA}$, în calitate de acceptor de proton fiind antrenat un atom de S din anionul tiocianat NCS^- .

Exemplul 3. Aplicarea compusului revendicat $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$ în cultivarea tulpinii de micromicete *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 producătoare de lipaze exocelulare.

Cultivarea tulpinii *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 se efectuează în pahare Erlenmeyer cu capacitatea de 0,5 L care conțin 0,1 L de mediu nutritiv lichid steril cu următoarea compoziție, (g): făină de soia – 35,0; K_2HPO_4 – 5,0; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 1,0; $[\text{CaL}_3][\text{Co}(\text{NCS})_4]$ – 0,005...0,015; apă potabilă până la 1,0 L; pH-ul inițial al mediului – 8,0. Mediul nutritiv se inoculează cu suspensie de spori și miceliu în cantitate de 10% din volumul mediului nutritiv inoculat cu densitatea de $2...3 \times 10^6$ spori/mL. Suspensia de spori și miceliu se obține prin spălarea cu apă distilată sterilă a culturii de *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03 crescută timp de 30 de zile pe suprafețe oblice de malț-agar. Compusul revendicat se include în mediul nutritiv concomitent cu materialul semincer. Nemijlocit înainte de utilizare, compusul revendicat, dizolvat în cantitate minimă de apă distilată sterilă, se tratează cu ultrasunet pe baie de apă de tipul DA-968DADI discret a câte 1-2 minute până la obținerea soluției străvezii.

Cultivarea se efectuează în condiții de agitare continuă la 180...200 rot/min, timp de 48 de ore. Temperatura de cultivare – 28°C. Martor a servit proba cultivată în mediu nutritiv în absența compusului revendicat.

Activitatea enzimatică (determinată prin metoda titrimetrică Otto-Iamada: Грачева И.М. și al. Лабораторный практикум по технологии ферментных препаратов. Москва, «Легкая и пищевая промышленности» 1982, p.75-76), a fost dozată în dinamică în 1-3-a zi de cultivare, perioadă în care micromiceta manifestă cote superioare de acumulare a enzimelor.

Conform datelor obținute nivelul maxim al activității lipolitice în proba de referință a fost înregistrat în a doua zi de cultivare, activitatea constituind 18750 U/mL, comparativ cu valoarea de 17930 U/mL, respectiv 5625 U/mL marcată în prima și a treia zi de cultivare (tabel).

Influența compusului revendicat asupra activității lipolitice a micromicetei
Rhizopus arrhizus CNMN FD 03

Compusul	Conc., g/L	1-a zi		a 2-a zi		a 3-a zi	
		Activitatea, U/mL	%, față de martor*	Activitatea, U/mL	%, față de martor	Activitatea, U/mL	%, față de martor
[CaL ₃][Co(NCS) ₄]	0,005	20125	112,2/107,3	22500	120,3	1875	33,3
	0,010	35583	198,4/189,8	27500	146,7	3750	66,7
	0,015	26250	146,3/140,0	35000	186,7	3750	66,7
Martor	-	17930	100,0	18750	100,0	5625	100,0

*112,2/107,3 – față de martorul zilei/față de maxima martorului (ziua a 2-a)

5

Analiza datelor, privind influența compusului revendicat asupra activității lipolitice a tulpinii producătoare pune în evidență o intensificare semnificativă a procesului de acumulare a enzimelor, efectul pozitiv fiind constatat deja în prima zi de cultivare. La această etapă, activitatea lipolitică în variantele cu compusul revendicat [CaL₃][Co(NCS)₄] a constituit 20125 U/mL (0,005 g/L), 35583 U/mL (0,010 g/L) și 26250 U/mL (0,015 g/L) în funcție de concentrația aplicată, depășind nivelul maximal al probei martor, ziua a 2-a de cultivare – cu 7...90%. Totodată, activitatea enzimatică se menține la cote înalte: 22500 U/mL, 27500 U/mL și 35000 U/mL la toate concentrațiile testate și în a doua zi de cultivare, ce crește siguranța obținerii unei cantități superioare de enzime lipolitice comparativ cu martorul.

10

Cercetările au fost efectuate în cadrul Programului de Stat 2020-2023 al Republicii Moldova prin proiectele 20.80009.5007.28 și 20.80009.5007.15 cu finanțarea de către ANCD.

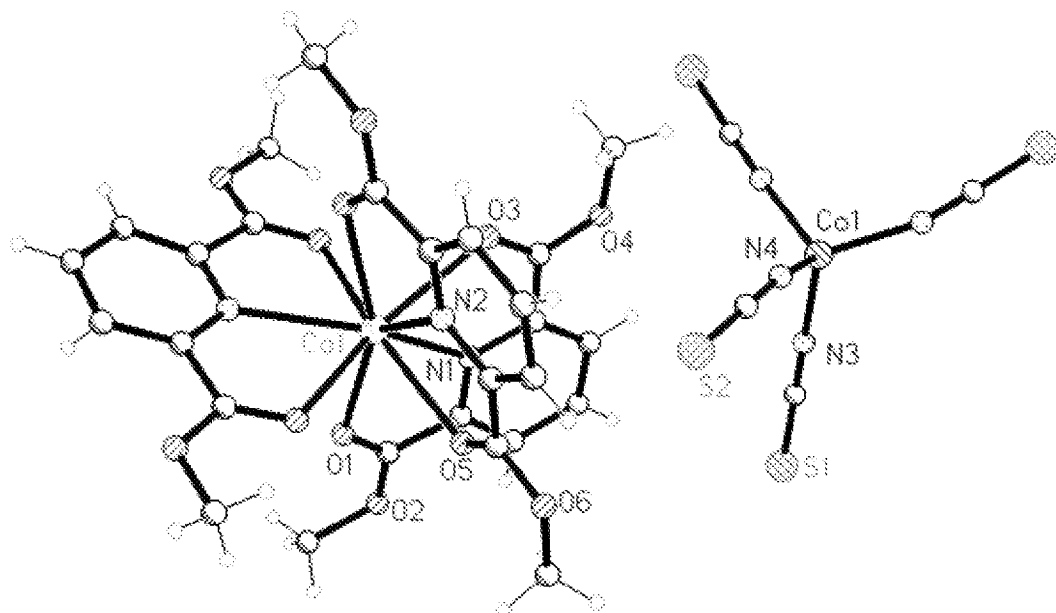
15

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD a 2020 0002 A2 2020.08.31
2. MD 1748 F1 2001.09.30
3. MD 4532 B1 2017.11.30
4. Coropceanu E., Deseatnic A., Stratan M., Rija A., Bologa O., Tiurin J., Labliuc S., Clapco S., Bulhac I. The study of the biological activity of some cobalt(III) dioximates with fluorine containing anions. Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry, 2008, vol. 3 (2), p. 70-80, găsit în Internet la data 19.12.2022, URL: <<http://www.cjm.asm.md/the-study-of-the-biological-activity-of-some-cobalt-iii-dioximates-with-fluorine-containing-anions>>

(57) Revendicări:

1. Tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu cu formula [CaL₃][Co(NCS)₄], unde L reprezintă esterul dimetilic al acidului 2,6-piridindicarboxilic.
2. Compus, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că manifestă activitate de stimulator al activității lipolitice la tulpina de fungi *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03.



RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2021 0069 (32) Data de prioritate recunoscută:
 (22) Data depozit: 2021.10.11 Raport de documentare internațională: ☐ da
 (71) Solicitant: **INSTITUTUL DE CHIMIE AL MEC, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ, MD; INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE, MD**
 (54) Titlu: **Tetra(izotiocianat)cobaltat(II) de tris(dimetil piridin-2,6-dicarboxilat)calciu cu proprietăți de stimulator al activității lipolitice la tulpina de fungi *Rhizopus arrhizus* CNMN FD 03**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07F 3/04* (2006.01) *C12N 1/38* (2006.01)
C07F 15/06 (2006.01) *C12N 9/20* (2006.01)
C07D 213/79 (2006.01) *C12R 1/845* (2006.01)
C12N 1/14 (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):

C07F 3/04 C07F 15/06 C07D 213/79 C12N 1/14 C12N 1/38 C12N 9/20 C12R 1/845

Cobalt, calciu, complex, ester dimetilic acid 2,6-piridindicarboxilic, dipicolinic, izotiocianat, stimulator, activitate lipolitică, *Rhizopus arrhizus*

"Worldwide" (Espacenet):

C07F 3/04 C07F 15/06 C07D 213/79 C12N 1/14 C12N 1/38 C12N 9/20 C12R 1/845

Cobalt, calcium, heterometallic complex, dipicolinic acid, dimethyl ester, dimethyl 2,6-pyridinedicarboxylate, isothiocyanate, stimulator, lipolytic activity, *Rhizopus arrhizus*

EA, CIS (Eapatis):

C07F 3/04 C07F 15/06 C07D 213/79 C12N 1/14 C12N 1/38 C12N 9/20 C12R 1/845

Кобальт, кальций, координационное соединение, диметил пиридин-2,6-дикарбоксилат, изотиоцианат, стимулятор, липолитическая активность, *Rhizopus arrhizus*

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

<https://scholar.google.com/>

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	MD a 2020 0002 A2 2020.08.31	1, 2
A, D	MD 1748 F1 2001.09.30	1, 2
A, D	MD 4532 B1 2017.11.30	1, 2

A, D, C	Coropceanu E., Deseatnic A., Stratan M., Rija A., Bologa O., Tiurin J., Labliuc S., Clapco S., Bulhac I. The study of the biological activity of some cobalt(III) dioximates with fluorine containing anions. Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry, 2008, vol. 3 (2), p. 70-80, găsit în Internet la data 19.12.2022, URL: < http://www.cjm.asm.md/the-study-of-the-biological-activity-of-some-cobalt-iii-dioximates-with-fluorine-containing-anions >	1, 2
A	MD 2709 F1 2005.02.28	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, 2023.02.01		
Examinatoare, LEVIȚCHI Svetlana		Document semnat electronic