

Invenția se referă la sinteza compușilor spiro[ciclopropan-oxindolici] carbonitril funcționalizați din diazoizatine, care pot servi drept substanțe-precursori pentru obținerea preparatelor medicamentoase noi cu activitate biologică anti -HIV pronunțată.

HIV/SIDA este o amenințare la nivelul global a sănătății, cauza principală a decesului fiind bolile infecțioase. Mai mult de 20 de milioane de oameni s-au stins din viață de la primele cazuri de îmbolnăvire în anul 1981. Inhibitorii transcriptazei inverse nenucleozidice stopează replicarea HIVului prin blocarea enzimei transcriptazei inverse. Anterior s-a demonstrat, că unii derivați ai spirooxindolilor în forma racemică, chiar la concentrațiile foarte scăzute (6-15 nM EC50) manifestă o activitate înaltă in vitro (pentru Nevirapine 50nM EC50) [1-2].

Reacția de condensare a diazoizatinelor cu olefine este una dintre metodele principale în sinteza spirociclopropan-oxindolilor cu structura asemănătoare.

Diazoizatinele pot fi obținute în două etape de sinteză simplă și de scurtă durată din reagenți ieftini ce este foarte important pentru industria farmaceutică. Etapa următoare de ciclopropanare este o reacție catalitică, care se caracterizează prin interacțiunea diazocompușilor cu compuși nesaturați cu formarea spiroizatinociclopropanelor, care pot fi aplicați în sinteza substanțelor ce manifestă activitate anti-HIVă [2]. Este stabilit, că numai cis-derivații spiro[ciclopropan-oxindolilor] posedă bioactivitatea menționată.

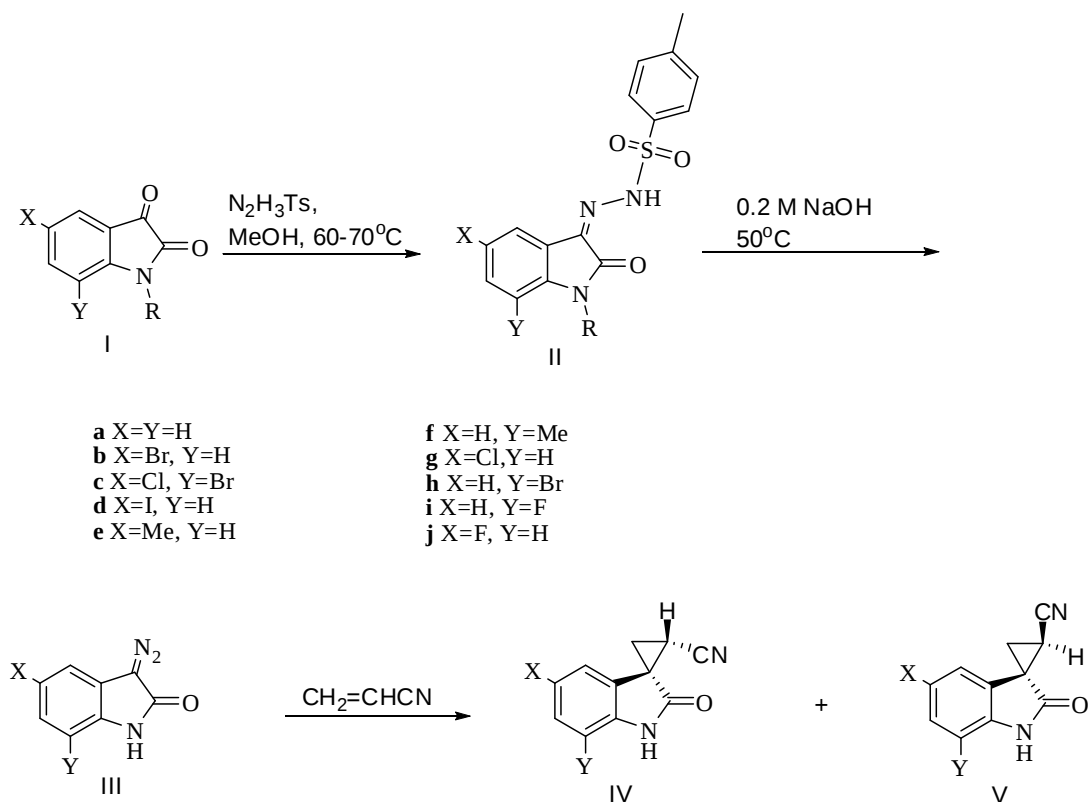
Este cunoscut, că pentru sinteza deversurilor spirociclooxindoli în calitate de catalizatori în ciclopropanarea diazoizatinelor cu olefine s-au aplicat Rh(OAc)2 [2-4]. În acest caz produsele principale ale reacției au fost trans-diastereomeri (până la 72 %), care, cum a fost menționat, nu posedă activitate anti-HIVă. Sunt cunoscute și exemple unde ca catalizator a fost folosit Pd(OAc)2 [5]. În așa condiții se obține un amestec de cis- și trans-izomeri în raportul 1 : 1.

Dezavantajele acestor metode sînt cauzate de faptul că catalizatorii menționați (Rh(OAc)2 [1-5], Pd(OAc)2 [5,6]) fac parte din grupul reagenților toxici și reziduurile rămase în urma reacțiilor poluează mediul înconjurător. Actualmente, conform cerințelor noi referitor la reagenții utilizați în diverse reacții chimice, accentul se pune pe înlocuirea catalizatorilor toxici, explozibili și corozivi cu cei de alternativă, mai puțin nocivi sau ecologici. Toate acestea plus necesitatea de a obține materiale care nu conțin nici urme de metale, ne impun sarcina de a crea metode alternative de sinteză.

Problema tehnică rezolvată de această invenție constă în simplificarea metodei de obținere a spiro[ciclopropanoxindolilor] carbonitril funcționalizați, excluderea necesității de a folosi catalizatorii nedorțiți.

Procedeeul, conform invenției, include reacția de ciclopropanare a diazoizatinei cu acrilonitril la temperaturi înalte (fierberea acrilonitrilului la $t=77^{\circ}\text{C}$), caracterizat prin aceea că acrilonitrilul este folosit cît în calitate de reagent, atît și în calitate de solvent.

Au fost efectuate reacțiile de ciclopropanare în condițiile revendicate, folosind în calitate de compuși inițiali deverse diazoizatine IIIa-j, conform schemei:



Exemplu de realizare a invenției:

În calitate de materie primă se aplică diferite izatine I a-j, din care, conform metodicii descrise [6], prin refluxul lor în metanolă cu hidrazida acidului p-toluensulfonic se obțin hidrazoane corespunzătoare II a-j. În rezultatul hidrolizei acestor compuși în mediu apos se formează diazoizatine IIIa-j, ciclopropanarea ulterioară a cărora se efectuează prin metoda descrisă mai jos.

Suspensia diazoizatinei (3.18 mmol) în acrilonitril (5 ml) se refluzează până la dispariția substratului (control prin TLC). Mai departe solventul se evaporază în vacuum și reziduul brut se cromatografiează pe silicogel folosind ca eluent CH₂Cl₂:MeOH (de la 0,5 % până la 2 %).

În condițiile brevetate, cum se vede din tabelul 1, reacțiile decurg destul de repede cu randamente înalte. O mică diastereoselectivitate a trans- sau cis-diastereomerului depinde de factorii sterici, furnizați de substituenți în inelul indolic. Totuși, formarea cis-isomerului cinetic este mai favorabilă, decât a celui trans- (se confirmă de faptul, că în cazul diazoizatinei nesubstituie diastereomeri s-au format în raportul trans/cis = 1:1.17).

Tabela 1.
Caracteristicile reacțiilor realizate în condițiile revendicate

No	Produs	Randament, %	Durata reacției, ore	DS, trans/cis
1	a	91	5,0	1:1.17
2	b	84	3,0	1.4:1
3	c	82	6,0	1:1.3
4	d	74	4,0	1.3:1
5	e	89	1.5	1.1:1
6	f	92	1,0	1.3:1
7	g	85	1,0	1.9:1
8	h	63	2,0	1:1.68
9	i	89	3,0	1:1.45
10	j	74	2,0	1:1.4

Producții reacțiilor IV a-j, V a-j au fost obținuți în formă cristalină, iar constantele fizico-chimice ale compușilor sintetizați sunt prezentate mai jos.

Trans-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVa

Cristale albe, p.t. 236-239 oC. Calculat, %: C, 71.73; H, 4.38; N, 15.21; O, 8.69. C₁₁H₈N₂O. Găsit, %: C, 71.61; H, 4.49; N, 15.30; O, 8.61.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.74 (s; 1H; NH); 7.17-6.87 (m; 4H; ind.); 2.69 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.6; CHCN); 2.03 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=9.6; CHH); 1.92 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=7.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.02; 142.84; 128.18; 127.06; 121.46; 120.14; 116.29; 110.24; 32.05; 20.96; 14.36.

IR, cm⁻¹: 3204.8 (NH); 3089.3, 3042.7 (ciclopr.); 2242.9 (CN); 1724.4 (CO); 1685.1 (OCN).

Cis-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Va

Cristale albe, p.t. 151-152 oC. Calculat, %: C, 71.73; H, 4.38; N, 15.21; O, 8.69. C₁₁H₈N₂O. Găsit, %: C, 71.81; H, 4.30; N, 15.29; O, 8.61.

¹H-NMR, ppm(400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.78 (s; 1H; NH); 7.25-6.96 (m; 4H; ind.); 2.42 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.2; CHCN); 1.97 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=9.2; CHH); 1.95 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.10; 143.20; 128.43; 124.94; 121.59; 121.11; 116.92; 110.47; 31.90; 20.82; 14.41.

IR (v, cm⁻¹, praf): IR, (v, cm⁻¹: 3204.6 (NH); 3088.8, 3042.7 (ciclopr.); 3.7 (CN); 1725.4 (CO); 1682.8 (OCN).

Trans-5'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVb

Cristale albe, p.t. 238-241 oC. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. C₁₁H₇BrN₂O. Găsit, %: C, 50.27; H, 2.63; Br, 30.48; N, 10.59; O, 6.03.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.87 (s; 1H; NH); 7.27 (dd; 1H; J₁=1.6; J₂=8; C6H); 7.24 (d; 1H; J=1.6; C4H); 6.85 (d; 1H; J=8.0; C7H); 2.82 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=9.2; CHCN); 2.11 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=9.2; CHH); 1.91 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 172.69; 142.01; 130.81; 129.54; 123.71; 116.10; 113.76; 111.79; 32.05; 21.33; 14.69.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3266.7 (NH); 3020.2, 2987.9, 2900.2 (ciclopr.); 2253.2 (CN); 1717.1 (CON).

Cis-5'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vb

Cristale albe, p.t. 197-199 oC. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. C₁₁H₇BrN₂O. Găsit, %: C, 50.34; H, 2.56; Br, 30.46; N, 10.60; O, 6.04.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.01 (s; 1H; NH); 7.31 (dd; 1H; J₁=1.6; J₂=8; C6H); 7.22 (d; 1H; J=1.6; C4H); 6.87 (d; 1H; J=8.0; C7H); 2.63 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=9.2; CHCN); 2.05 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=9.2; CHH); 1.94 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.69; 142.39; 131.17; 127.37; 124.31; 116.56; 113.88; 112.01; 31.81; 20.98; 14.93.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3264.5 (NH); 3023.6, 2988.4, 2901.4 (ciclopr.); 2251.3 (CN); 1717.9 (CON).

Trans-7'-bromo-5-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitrilă IVc

Cristale albe, p.t. 257-259 oC. Calculat, %:C, 44.40; H, 2.03; Br, 26.86; Cl, 11.92; N, 9.42; O, 5.38. C₁₁H₆ClBrN₂O. Găsit, %:C, 44.52; H, 2.13; Br, 26.76; Cl, 11.83; N, 9.39; O, 5.38.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.24 (s; 1H; NH); 7.39 (s; 1H; C4H); 7.22 (s; 1H; C6H); 3.01 (dd; 1H; J₁=6.8; J₂=8.0; CHCN); 2.22 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.0; CHH); 1.94 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=6.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 172.79; 141.19; 130.55; 130.38; 126.94; 120.53; 116.20; 102.78; 33.07; 30.93; 21.96; 15.31.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3146.2 (NH); 3077.6 (ciclopr.); 2246.3 (CN); 1714.7 (CON).

Cis-7'-bromo-5-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vc

Cristale albe, p.t. 233...234 oC. Calculat, %:C, 44.40; H, 2.03; Br, 26.86; Cl, 11.92; N, 9.42; O, 5.38. C₁₁H₆ClBrN₂O. Găsit, %:C, 44.48; H, 1.95; Br, 26.94; Cl, 11.81; N, 9.45; O, 5.38.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.28 (s; 1H; NH); 7.47 (s; 1H; C4H); 7.17 (s; 1H; C6H); 2.65 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=9.6; CHCN); 2.35 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=7.6; CHH); 1.98 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=9.6; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.91; 141.60; 130.71; 128.59; 126.91; 121.00; 116.86; 103.01; 32.90; 21.26; 16.01.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3252.9 (NH); 3046.4 (ciclopr.); 2255.0 (CN); 1721.8 (CON).

Trans-5'-iodo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitrilă IVd

Cristale albe, p.t. 244-46 oC. Calculat, %:C, 42.61; H, 2.28; I, 40.92; N, 9.03; O, 5.16. C₁₁H₇IN₂O. Găsit, %:C, 42.72; H, 2.17; I, 40.82; N, 9.08; O, 5.21.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.88 (s; 1H; NH); 7.48 (d; 1H; J₁=8.0; C6H); 7.40 (s; 1H; C4); 6.75 (d; 1H; J=8.0; C7); 2.88 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCN); 2.12 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH); 1.90 (dd; 1H; J₁=4.48; J₂=7.6; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 172.51; 142.63; 136.76; 129.92; 129.24; 116.23; 112.37; 83.83; 31.82; 21.33; 14.63.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3156.8 (NH); 2988.3 (ciclopr.); 2243.8 (CN); 1707.0 (CON).

Cis-5'-iodo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vd

Cristale albe, p.t. 227...228 oC. Calculat, %:C, 42.61; H, 2.28; I, 40.92; N, 9.03; O, 5.16. C₁₁H₇IN₂O. Găsit, %:C, 42.55; H, 2.34; I, 40.86; N, 9.09; O, 5.16.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.93 (s; 1H; NH); 7.56 (dd; 1H; J₁=1.2; J₂=8.0; C6); 7.39 (s; 1H; C4); 6.81 (d; 1H; J=8.0; C7H); 2.53 (dd; 1H; J₁=6.8; J₂=9.2; CHCN); 2.19 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=6.8; CHH); 1.93 (dd; 1H; J₁=4.48; J₂=9.6; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.62; 142.98; 137.14; 129.90; 127.88; 117.00; 112.64; 83.98; 31.63; 20.85; 15.10.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3194.9 (NH); 3033.6 (ciclopr.); 2241.3 (CN); 1720.1 (CON).

Trans-5'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitrilă IVe

Cristale albe, p.t. 238-240 oC. Calculat, %:C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %:C, 72.62; H, 5.16; N, 14.18; O, 8.01.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.65 (s; 1H; NH); 6.95 (d; 1H; J=8.0; C6H); 6.81 (s; 1H; C4H); 6.78 (d; 1H; J=8.0; C5H); 2.67 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.2; CHCN); 2.26 (s; 3H; CH₃); 2.00 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=9.2; CHH); 1.88 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.11; 140.34; 130.58; 128.59; 127.08; 120.88; 116.56; 109.97; 32.08; 21.19; 20.91; 14.23.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3197.4 (NH); 3034.0, 2923.5 (ciclopr.); 2240.6 (CN); 1720.1 (CON).

Cis-5'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitrilă Ve

Cristale albe, p.t. 200-202 oC. Calculat, %:C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %:C, 72.83; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.68 (s; 1H; NH); 7.03 (d; 1H; J=8.0; C6H); 6.88 (s; 1H; C4H); 6.84 (d; 1H; J=8.0; C7H); 2.43 (t; 1H; CHCN); 2.34 (s; 3H; CH₃); 1.93 (d; 2H; J=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.16; 140.72; 130.62; 128.86; 125.03; 121.84; 117.45; 110.19; 31.90; 21.35; 20.73; 14.38.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3194.2 (NH); 2988.4, 2921.8 (ciclopr.); 2243.8 (CN); 1717.8 (CON).

Trans-7'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitrilă IVf

Cristale albe, p.t. 222 oC. Calculat, %: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %: C, 72.68; H, 5.11; N, 14.09; O, 8.11.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.83 (s; 1H; NH); 6.97 (d; 1H; J=8.0; C4H); 6.83-6.79 (m; 2H; C6H и C5H); 2.71 (dd; 1H; J1=6.4; J2=8.8; CHCN); 2.03 (dd; 1H; J1=4.4; J2=8.8; CHH); 1.89 (dd; 1H; J1=4.4; J2=6.4; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.78; 141.68; 130.04; 124.73; 121.72; 119.84; 118.66; 117.45; 32.21; 20.76; 16.86; 14.67.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3150.1 (NH); 3043.3, 2850.4 (ciclopr.); 2243.3 (CN); 1702.7 (CON).

Cis-7'-metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vg

Cristale albe, p.t. 210...213 oC. Calculat, %: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13; O, 8.07. C₁₂H₁₀N₂O. Găsit, %: C, 72.59; H, 5.14; N, 14.23; O, 8.11.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.89 (s; 1H; NH); 7.06 (d; 1H; J=8.0; C4H); 6.95-6.90 (m; 2H; C6H и C5H); 2.51 (dd; 1H; J1=7.2; J2=9.6; CHCN); 2.03 (dd; 1H; J1=4.8; J2=7.2; CHH); 1.94 (dd; 1H; J1=4.8; J2=9.6; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.60; 141.37; 129.70; 126.75; 121.62; 119.65; 117.57; 116.53; 32.34; 21.07; 16.74; 14.40.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3152.3 (NH); 3046.5, 2848.8 (ciclopr.); 2245.2 (CN); 1702.1 (CON).

Trans-5'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitrilă IVg

Cristale albe, p.t. 235...236 oC. Calculat, %: C, 60.43; H, 3.23; Cl, 16.22; N, 12.81; O, 7.32. C₁₁H₇ClN₂O. Găsit, %: C, 60.54; H, 3.34; Cl, 16.15; N, 12.74; O, 7.24.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.88 (s; 1H; NH); 7.17 (d; 1H; J=1.6; C4H); 6.90 (d; 1H; J=8.0; C6H); 6.86 (d; 1H; J=8.0; C7H); 2.91 (dd; 1H; J1=7.2; J2=9.2; CHCN); 2.15 (dd; 1H; J1=4.8; J2=7.2; CHH); 1.91 (dd; 1H; J1=4.8; J2=9.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.44; 142.15; 128.78; 126.46; 124.53; 121.74; 117.91; 112.49; 31.90; 20.68; 15.23.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3124.9 (NH); 2999.5 (ciclopr.); 2246.7 (CN); 1715.9 (CON).

Cis-5'-cloro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vg

Cristale albe, p.t. 203-205 oC. Calculat, %: C, 60.43; H, 3.23; Cl, 16.22; N, 12.81; O, 7.32. C₁₁H₇ClN₂O. Găsit, %: C, 60.50; H, 3.28; Cl, 16.17; N, 12.76; O, 7.27.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.93 (s; 1H; NH); 7.26 (d; 1H; J=8.0; C6H); 7.14 (d; 1H; J=1.6; C4H); 6.96 (d; 1H; J=8.0; C7H); 2.56 (dd; 1H; J1=7.2; J2=9.2; CHCN); 2.23 (dd; 1H; J1=4.8; J2=7.2; CHH); 1.95 (dd; 1H; J1=4.8; J2=9.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.87; 141.95; 128.34; 127.09; 126.59; 121.64; 116.84; 111.54; 31.96; 20.95; 15.00.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3174.1 (NH); 3077.2, 2988.5 (ciclopr.); 2246.3 (CN); 1715.1 (CON).

Trans-7'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVh

Cristale albe, p.t. 232-234 oC. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. C₁₁H₇BrN₂O. Găsit, %: C, 50.14; H, 2.76; Br, 30.30; N, 10.75; O, 6.05.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.08 (s; 1H; NH); 7.39 (dd; 1H; J1=0.8; J2=8.0; C4H); 7.07 (d; 1H; J=7.2; C6H); 6.96 (r; 1H; C5H); 2.54 (dd; 1H; J1=7.2; J2=9.6; CHCN); 2.08 (dd; 1H; J1=4.8; J2=7.2; CHH); 1.99 (dd; 1H; J1=4.8; J2=9.6; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.01; 142.52; 131.53; 126.92; 123.09; 120.21; 116.84; 103.06; 32.75; 21.23; 15.27.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3151.5 (NH); 3084.4, 3019.1 (ciclopr.); 2249.8 (CN); 1710.8 (CON).

Cis-7'-bromo-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vh

Cristale albe, p.t. 213...215 oC. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08. C₁₁H₇BrN₂O. Găsit, %: C, 50.33; H, 2.78; Br, 30.27; N, 10.59; O, 6.02.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.06 (s; 1H; NH); 7.32 (d; 1H; J=8.0; C4H); 7.01 (d; 1H; J=7.2; C6H); 6.86 (r; 1H; C5H); 2.86 (dd; 1H; J1=7.2; J2=8.8; CHCN); 2.12 (dd; 1H; J1=4.8; J2=8.8; CHH); 1.94 (dd; 1H; J1=4.8; J2=7.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 172.92; 142.13; 131.25; 129.00; 123.06; 119.56; 116.25; 102.81; 32.91; 21.58; 14.95.

IR, (v, cm⁻¹, praf): 3149.5 (NH); 3081.7, 3020.8 (ciclopr.); 2243.5 (CN); 1709.6 (CON).

Trans-7'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitrilă IVi

Cristale albe, p.t. 239...242 oC. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. C₁₁H₇FN₂O. Găsit, %: C, 65.44; H, 3.58; F, 9.34; N, 13.80; O, 7.85.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.30 (s; 1H; NH); 7.10-7.00 (m; 2H; C₆H и C₅H); 6.92 (dd; 1H; J₁=1.0; J₂=7.4; C₄H); 2.52 (dd; 1H; J₁=7.0; J₂=9.5; CHCN); 2.06 (dd; 1H; J₁=5.0; J₂=7.0; CHH); 2.00 (dd; 1H; J₁=5.0; J₂=9.5; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.89; 147.20 (J=242); 130.29 (J=13); 128.12 (J=5); 122.47; 117.03 (J=38); 115.69 (J=18); 32.22 (J=2); 21.26; 15.13.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3159.4 (NH); 3038.9, 2988.7, 2901.7 (ciclopr.); 2245.1 (CN); 1714.3 (CON).

Cis-7'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vi

Cristale albe, p.t. 190...193 oC. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. C₁₁H₇FN₂O. Găsit, %: C, 65.44; H, 3.44; F, 9.34; N, 13.94; O, 7.83.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.21 (c; 1H; NH); 7.01-6.93 (m; 3H; C₆H, C₄H и C₅H); 2.79 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=9.2; CHCN); 2.12 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=7.2; CHH); 1.96 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=9.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 172.87; 147.04 (J=242); 130.28 (J=4); 129.90 (J=2); 122.50; 116.46 (J=28); 115.44 (J=17); 32.37 (J=4); 21.58; 14.92.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3156.5 (NH); 3052.0, 2827.9 (ciclopr.); 2250.6 (CN); 1713.7 (CON).

Trans-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVj

Cristale albe, p.t. 237...239 oC. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. C₁₁H₇FN₂O. Găsit, %: C, 65.29; H, 3.43; F, 9.34; N, 13.97; O, 8.00.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.77 (s; 1H; NH); 7.00-6.93 (m; 2H; C₆H и C₄H); 6.89 (dd; 1H; J₁=3.8; J₂=6.6; C₅H); 2.90 (dd;

1H; J₁=7.2; J₂=9.2; CHCN); 2.14 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=7.2; CHH); 1.90 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=9.2; CHH). ¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.17; 158.44 (J=236); 138.80; 128.99 (J=9); 116.57; 114.59 (J=23); 110.83 (J=8); 108.98 (J=26); 32.55 (J=2); 21.36; 14.59.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3226.9 (NH); 3050.4, 2956.3 (ciclopr.); 2245.8 (CN); 1720.9 (CON).

Cis-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril Vj

Cristale albe, p.t. 209...213 oC. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. C₁₁H₇FN₂O. Găsit, %: C, 65.25; H, 3.39; F, 9.32; N, 13.90; O, 7.95.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.81 (s; 1H; NH); 7.01 (td; 1H; J₁=3.8; J₂=7.0; C₆H); 6.95-6.92 (m; 2H; C₄H + C₇H); 2.53 (dd; 1H; J₁=6.8; J₂=9.2; CHCN); 2.16 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=6.8; CHH); 1.96 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=9.2; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.11; 158.28 (J=236); 139.24; 126.90 (J=10); 116.98; 114.80 (J=22); 111.04 (J=8); 109.48 (J=26); 32.31 (J=2); 20.36; 14.99.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3298.8 (NH); 3042.7, 2886.1 (ciclopr.); 2248.2 (CN); 1713.1 (CON).

Rezultatul invenției constă în faptul că condițiile revendicate permit a realiza sinteza mult mai ieftină, ecologic pură, cu o durată mult mai mică și cu randament înalt a unui șir de spiro[ciclopropan-oxindoli] - precursori în sinteza substanțelor cu activitate anti-HIV.