

Invenția se referă la sinteza organică, în particular, sinteza compușilor spiro[ciclopropan-oxindolici] ester funcționalizați din diazoizatină, care pot fi aplicați în calitate de substanțe-precursori la obținerea unor preparate 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 viața de la primile cazuri de îmbolnăvire în anul 1981. Inhibitorii transcriptazei inverse nenucleozidice stopează replicarea HIV-ului prin blocarea enzimei transcriptazei inverse.

Este cunoscut, că unii derivați ai spirooxindolilor în forma racemică, chiar la concentrațiile foarte scăzute (6-15 nM EC50) manifestă o activitate înaltă anti-HIV în 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 include interacțiunea diazocompușilor cu compuși nesaturați cu formarea spiroizatinociclopropanelor, care pot fi folosiți pentru sinteza substanțelor ce manifestă activitate anti-HIV [2]. Este stabilit, că numai cis-derivații ai spiro[ciclopropan-oxindolilor] posedă bioactivitatea menționată.

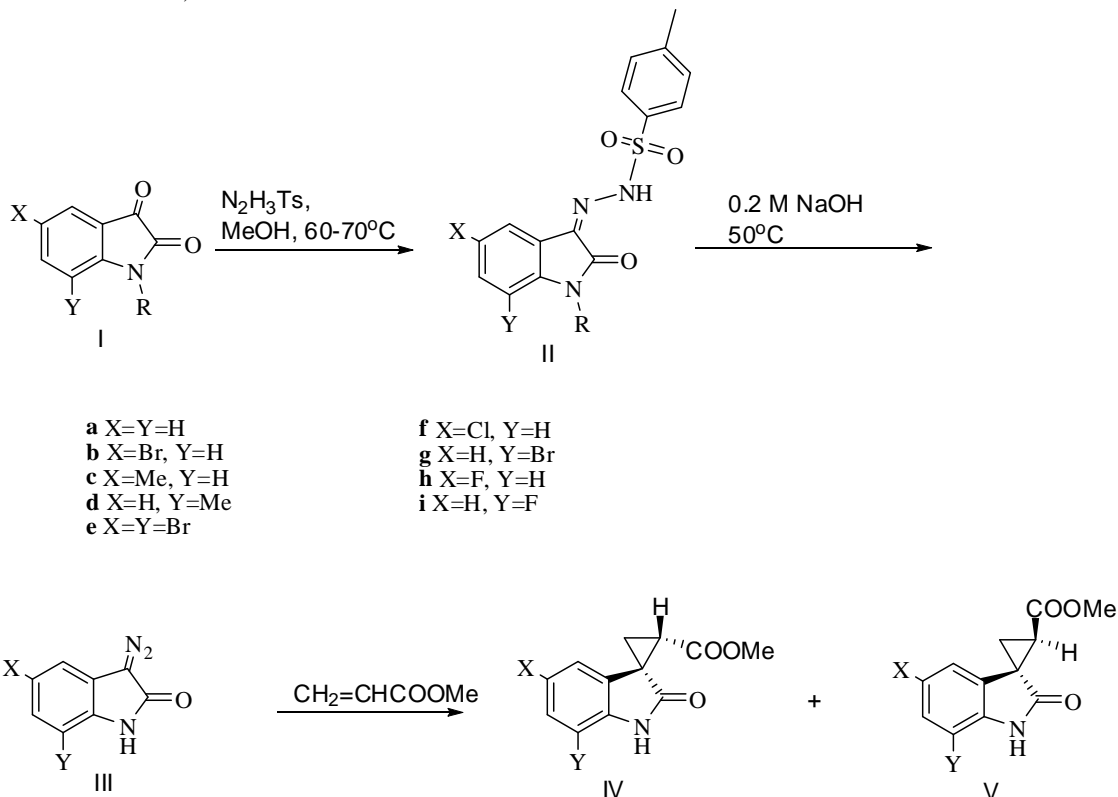
Sânt cunoscute procedee, unde pentru sinteza deversilor spirociclooxindoli în calitate de catalizatori la ciclopropanarea diazoizatinelor cu olefine se aplică Rh(OAc)₂ [2-4]. În acest caz produșii principali ai reacției sânt trans-diaistereomeri (până la 72 %), care, cum a fost menționat anterior, nu manifestă activitate anti-HIV. Sânt cunoscute procedee, unde în calitate de catalizator se aplică Pd(OAc)₂ [4,5]. În aceste condiții se obține un amestec de cis- și trans-izomeri în raportul 1 : 1.

Dezavantajele acestor procedee sânt cauzate de faptul, că catalizatorii menționați (Rh(OAc)₂ [1-5], Pd(OAc)₂ [4,5]) fac parte din grupul reagenților toxici și reziduurile rămase în urma reacțiilor poluează mediul înconjurător. Actualmente, conform cerințelor noi referitoare 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] ester funcționalizați, excluderea necesității de a folosi catalizatorii nedorți.

Procedeeul, conform invenției, include reacția de ciclopropanare a diazoizatinei cu metilacrilat la temperaturi înalte (fierberea metilacrilatei 80.5 °C), caracterizat prin aceea că metilacrilatul 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 deferite diazoizatine III a-i, conform schemei:



Exemplu de realizare a invenției:

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

Suspensia diazoizatinei (3.18 mmol) în metilacrilat (5 ml) se refluxează până la dispariția substratului (control prin TLC). Apoi 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, după cum se vede din tabelul 1, reacțiile decurg destul de repede cu randamente înalte. O mică diastereoselectivitate a trans- sau cis-diaziomerului 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 nesubstituite diastereomerii s-au format în raportul trans/cis =1:2).

Tabela 1

Caracteristici ale reacțiilor realizate în condițiile brevetate

№	Produs	Randament, %	Durata reacției, ore	DS, trans/cis
1	a	71	1,5	1:2
2	b	87	5,0	1.5:1
3	c	86	1,0	1.43:1
4	d	82	2,0	1.45:1
5	e	77	1,5	1:1.36
6	f	78	1,0	1.09:1
7	g	82	1,0	1:1.17
8	h	94	2,0	1.34:1
9	i	94	2,0	1:1.16

Produsele reacțiilor IV, V a-i au fost obținute în formă cristalină, iar constantele fizico-chimice ale compușilor sintetizați sunt reprezentate mai jos.

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

Cristale albe, p.t.193-196 oC. Calculat, %: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; O, 22.10. C₁₂H₁₁NO₃. Găsit, %: C, 66.22; H, 5.22; N, 6.51; O, 22.05.

¹H-NMR, (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 8.82 (s; 1H; NH); 7.37-6.84 (m; 4H; ind.); 3.77 (s; 3H; CH₃); 2.70 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.42 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=7.6; CHH); 1.86 (dd; 1H; J₁=5.2; J₂=8.4; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, CDCl₃, δ, ppm): 175.72; 167.351; 140.84; 129.29; 127.78; 122.24; 118.79; 110.06; 52.44; 33.34; 32.66; 21.14.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3272.2 (NH); 2989.3, 2950.3 (ciclopr.); 1739.9 (C(O)N); 1723.0, 1702.3 (COO).

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

Cristale albe, p.t.171-172 oC. Calculat, C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; O, 22.10. C₁₂H₁₁NO₃. Găsit, %: C, 66.27; H, 5.25; N, 6.47; O, 22.01.

¹H-NMR, (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 8.89 (s; 1H; NH); 7.37-6.98 (m; 4H; ind.); 3.71 (s; 3H; CH₃); 2.75 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=8.4; CHCO); 2.20 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.2; CHH); 2.07 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, CDCl₃, δ, ppm): 176.80; 169.07; 141.37; 127.76; 126.22; 122.96; 122.31; 109.90; 52.21; 34.00; 32.77; 20.92.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3259.0 (NH); 2956.0 (ciclopr.); 1726.0 (C(O)N); 1671.6 (COO).

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

Cristale albe, p.t.208-211 oC. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.78; H, 3.29; Br, 26.87; N, 4.82; O, 16.23.

¹H-NMR, (400MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 9.51 (s; 1H; NH); 7.52 (d; 1H; J=1.6; C4H); 7.37 (dd; 1H; J₁=1.6; J₂=8; C6H); 6.88 (d; 1H; J=8.0; C7H); 3.75 (s; 3H; CH₃); 2.75 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.19 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=7.6; CHH); 2.08 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, CDCl₃, δ, ppm): 176.62; 168.77; 140.47; 130.65; 128.36; 126.23; 115.12; 111.32; 52.41; 33.94; 33.04; 21.39.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3153.8 (NH); 3028.8, 2864.9 (ciclopr.); 1725.8 (C(O)N); 1701.8 (COO).

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

Cristale albe, p.t.165-167 oC. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.76; H, 3.31; Br, 26.89; N, 4.79; O, 16.24.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.62 (s; 1H; NH); 7.24 (dd; 1H; J₁=1.6; J₂=8; C6H); 7.08 (d; 1H; J=1.6; C4H); 6.82 (d; 1H; J=8.0; C7H); 3.77 (s; 3H; CH₃); 2.76 (dd; 1H; J₁=8.0; J₂=8.4; CHCO); 2.08 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.0; CHH); 1.82 (dd; 1H; J₁=4.8; J₂=8.4; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO- d₆, δ, ppm): 174.19; 166.75; 141.64; 131.95; 130.05; 122.50; 113.64; 111.44; 51.88; 32.85; 32.33; 21.01.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3156.9 (NH); 3024.3, 2960.4, 2858.4 (ciclopr.); 1734.6 (C(O)N); 1703.1 (COO).

Trans- metil 5- metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVc

Cristale albe, p.t.172-173oC. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76. C₁₃H₁₃NO₃. Găsit, %: C, 67.46; H, 5.75; N, 6.00; O, 20.82.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO- d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.51 (s; 1H; NH); 6.97 (s; 1H; C4H); 6.92 (d; 1H; J=8.0; C6H); 6.77 (d; 1H; J=7.6; C7H); 3.66 (s; 3H; CH₃); 2.44 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=8.0; CHCO); 1.95 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=7.2; CHH); 1.83 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.0; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO- d₆, δ, ppm): 175.45; 168.72; 140.82; 130.07; 128.00; 126.19; 123.19; 109.74; 51.96; 33.77; 31.88; 21.37; 20.22.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3163.4 (NH); 3033.2, 2959.1, 2918.4 (ciclopr.); 1734.9 (C(O)N); 1715.6 (COO).

Cis- metil 5- metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vc

Cristale albe, p.t.167-169 oC. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76. C₁₃H₁₃NO₃. Găsit, %: C, 67.59; H, 5.60; N, 6.11; O, 20.71.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.37 (s; 1H; NH); 6.90 (d; 1H; J=7.6; C6H); 6.76 (d; 1H; J=7.6; C7H); 6.66 (s; 1H; C4H); 3.66 (s; 3H; CH₃); 2.62 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.06 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=7.6; CHH); 1.72 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.4; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.62; 167.09; 140.05; 130.24; 129.53; 127.77; 119.78; 109.63; 51.84; 32.46; 32.36; 21.21; 20.49.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3227.2 (NH); 2944.8 (ciclopr.); 1739.9 (C(O)N); 1715.6 (COO).

Trans- metil 7- metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVd

Cristale albe, p.t.182-183 oC. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76. C₁₃H₁₃NO₃. Găsit, %: C, 67.55; H, 5.64; N, 6.13; O, 20.69.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.66 (s; 1H; NH); 6.96 (d; 1H; J=7.6; C4H); 6.90 (d; 1H; J=7.6; C6H); 6.75 (t; 1H; J=7.6; C5H); 3.64 (s; 3H; OCH₃); 2.46 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.4; CHCO); 2.24 (s; 3H; CH₃); 1.97 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=7.6; CHH); 1.84 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.4; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 176.00; 168.52; 141.78; 129.04; 125.75; 121.21; 119.74; 119.22; 51.79; 33.94; 31.98; 20.17; 16.79.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3143.2 (NH); 2999.9, 2953.8 (ciclopr.); 1731.2 (C(O)N); 1701.3 (COO).

Cis- metil 7- metil-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vd

Cristale albe, p.t.161-163 oC. Calculat, %: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06; O, 20.76. C₁₃H₁₃NO₃. Găsit, %: C, 67.50; H, 5.65; N, 6.08; O, 20.78.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.57 (s; 1H; NH); 6.92 (d; 1H; J=7.6; C4H); 6.79 (t; 1H; J=7.6; C5H); 6.67 (d; 1H; J=7.6; C6H); 3.64 (s; 3H; OCH₃); 2.64 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.0; CHCO); 2.24 (s; 3H; CH₃); 2.06 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.73 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.0; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.14; 167.13; 141.01; 129.13; 128.91; 121.39; 119.25; 116.45; 51.85; 32.62; 20.63; 16.70.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3155.2 (NH); 2989.2, 2954.9 (ciclopr.); 1725.1 (C(O)N); 1700.7 (COO).

Trans- metil 5,7-bibrom-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVe

Cristale albe, p.t.233-234 oC. Calculat, %: C, 38.43; H, 2.42; Br, 42.61; N, 3.73; O, 12.80. C₁₂H₉Br₂NO₃. Găsit, %: C, 38.54; H, 2.31; Br, 42.68; N, 3.70; O, 12.76.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.20 (s; 1H; NH); 7.54 (d; 1H; J=2.0; C4H); 7.32 (d; 1H; J=2.0; C6H); 3.67 (s; 3H; CH₃); 2.54 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.10 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.96 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.20 (s; 1H; NH); 7.54 (d; 1H; J=2.0; C4H); 7.32 (d; 1H; J=2.0; C6H); 3.67 (s; 3H; CH₃); 2.54 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.10 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.96 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3111.1 (NH); 2998.2, 2952.0 (ciclopr.); 1728.6 (C(O)N); 1703.8 (COO).

Cis- metil 5,7-bibrom-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Ve

Cristale albe, p.t.213-215 oC. Calculat, %: C, 38.43; H, 2.42; Br, 42.61; N, 3.73; O, 12.80. C₁₂H₁₀Br₂NO₃. Găsit, %: C, 38.30; H, 2.55; Br, 42.53; N, 3.84; O, 12.76.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.00 (s; 1H; NH); 7.44 (s; 1H; C4H); 7.24 (s; 1H; C6H); 3.81 (s; 3H; CH₃); 2.93 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.05 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.93 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.17; 166.78; 141.18; 133.26; 132.22; 122.20; 113.91; 102.94; 52.13; 33.50; 33.23; 21.78.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3195.3 (NH); 2988.7, 2901.5 (ciclopr.); 1713.2 (C(O)N), (COO).

Trans- metil 5-clor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVf

Cristale albe, p.t.201-203 oC. Calculat, %: C, 57.27; H, 4.01; Cl, 14.09; N, 5.57; O, 19.07. C₁₂H₁₀ClNO₃. Găsit, %: C, 57.39; H, 4.08; Cl, 14.00; N, 5.52; O, 19.02.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.82 (s; 1H; NH); 7.19 (s; 1H; C4H); 7.17 (d; 1H; J=2.0; C6H); 6.89 (d; 1H; J=8.0; C7H); 3.68 (s; 3H; CH₃); 2.51 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.04 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.89 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.12; 168.79; 142.07; 128.18; 127.69; 126.03; 122.93; 111.24; 52.38; 33.84; 32.37; 20.90.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3153.2 (NH); 3063.7, 2991.9, 2873.6 (ciclopr.); 1730.8 (C(O)N); 1699.8 (COO).

Cis- metil 5-clor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vf

Cristale albe, p.t.176-178 oC. Calculat, %: C, 57.27; H, 4.01; Cl, 14.09; N, 5.57; O, 19.07. C₁₂H₁₀ClNO₃. Găsit, %: C, 57.24; H, 4.06; Cl, 14.01; N, 5.55; O, 19.13.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.64 (s; 1H; NH); 7.14 (d; 1H; J=8.4; C6H); 7.10 (s; 1H; C4H); 6.86 (d; 1H; J=8.4; C7H); 3.62 (s; 3H; CH₃); 2.89 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.01 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.89 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.53; 167.19; 141.13; 131.66; 127.32; 126.20; 120.36; 110.95; 52.10; 32.93; 32.1; 21.09.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3151.5 (NH); 3061.8, 2990.6, 2870.2 (ciclopr.); 1732.7 (C(O)N); 1699.3 (COO).

Trans- metil 7-brom-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVg

Cristale albe, p.t.183-185 oC. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.76; H, 3.31; Br, 26.89; N, 4.79; O, 16.24.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.78 (s; 1H; NH); 7.28 (d; 1H; J=8.0; C5H); 6.92 (d; 1H; J=7.6; C4H); 6.84 (t; 1H; C6H); 3.80 (s; 3H; CH₃); 2.79 (dd; 1H; J₁=8.0; J₂=8.8; CHCO); 2.08 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.0; CHH); 1.84 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.41; 166.86; 141.72; 131.37; 130.49; 122.86; 118.47; 102.56; 52.01; 33.19; 33.18; 21.29.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3159.9 (NH); 3005.6, 2953.0 (ciclopr.); 1731.8 (C(O)N); 1704.6 (COO).

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

Cristale albe, p.t.214-215 oC. Calculat, %: C, 48.67; H, 3.40; Br, 26.98; N, 4.73; O, 16.21. C₁₂H₁₀BrNO₃. Găsit, %: C, 48.74; H, 3.34; Br, 26.86; N, 4.83; O, 16.22.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.86 (s; 1H; NH); 7.28 (d; 1H; J=8.0; C5H); 7.16 (d; 1H; J=7.6; C4H); 6.80 (t; 1H; C6H); 3.66 (s; 3H; CH₃); 2.52 (dd; 1H; J₁=7.6; J₂=8.8; CHCO); 2.02 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=7.6; CHH); 1.91 (dd; 1H; J₁=4.4; J₂=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.13; 168.39; 142.56; 130.72; 128.01; 122.57; 121.39; 102.84; 52.03; 34.54; 32.58; 20.81.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3140.8 (NH); 3028.0, 2953.6 (ciclopr.); 1725.5 (C(O)N); 1700.9 (COO).

Trans- metil 7-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVh

Cristale albe, p.t.228-230 oC. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41. C₁₂H₁₀FNO₃. Găsit, %: C, 61.33; H, 4.24; F, 8.04; N, 6.01; O, 20.39.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 11.26 (s; 1H; NH); 7.23 (d; 1H; J=8.2; C5H); 6.94 (d; 1H; J=8.2; C6H); 3.63 (s; 3H; CH₃); 3.39 (dd; 1H; J₁=7.9; J₂=9.0; CHCO); 2.42 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=9.0; CHH); 1.95 (dd; 1H; J₁=4.6; J₂=7.9; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 173.91; 167.22; 142.02; 129.13; 125.63; 125.47; 123.54; 113.96; 52.28; 33.71; 29.34; 17.91.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3170.4 (NH); 3007.7, 2960.8 (ciclopr.); 1723.5 (C(O)N); 1702.8 (COO).

Cis- metil 7-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vh

Cristale albe, p.t.214-215 oC. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41. C₁₂H₁₀FNO₃. Găsit, %: C, 61.36; H, 4.21; F, 8.16; N, 5.91; O, 20.415.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.29 (s; 1H; NH); 7.21 (d; 1H; J=7.8; C5H); 6.91 (d; 1H; J=7.8; C6H); 3.62 (s; 3H; CH₃); 2.65 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=8.0; CHCO); 2.59 (dd; 1H; J₁=8.0; J₂=9.5; CHH); 1.74 (dd; 1H; J₁=4.0; J₂=9.5; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.24; 167.76; 142.64; 129.03; 126.87; 124.66; 123.58; 114.03; 52.56; 32.71; 29.27; 16.57.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3182.0 (NH); 2959.4 (ciclopr.); 1730.9 (C(O)N); 1707.2 (COO).

Trans- metal 5-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat IVi

Cristale albe, p.t.199-198 oC. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41. C₁₂H₁₀FNO₃. Găsit, %: C, 61.19; H, 4.38; F, 7.99; N, 5.96; O, 20.49.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.69 (s; 1H; NH); 6.99-6.86 (m; 3H; ind.); 3.68 (d, 3H; J=1.8; CH₃); 2.51 (dd; 1H; J₁=7.2; J₂=8.5; CHCO); 2.01 (dd; 1H; J₁=4.3; J₂=7.2; CHH); 1.90 (dd; 1H; J₁=4.3; J₂=8.5; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 175.35; 168.79; 158.13 (J=236); 139.36; 127.89 (J=9); 114.07 (J=23); 110.65 (J=8); 110.48 (J=10); 52.27; 34.11; 32.23; 20.84.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3198.1 (NH); 3085.0, 2962.3 (ciclopr.); 1729.5 (C(O)N); 1701.4 (COO).

Cis- metil 5-fluor-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-carboxilat Vh

Cristale albe, p.t.189-190 oC. Calculat, %: C, 61.28; H, 4.29; F, 8.08; N, 5.95; O, 20.41. C₁₂H₁₀FNO₃. Găsit, %: C, 61.33; H, 4.34; F, 8.02; N, 5.89; O, 20.43.

¹H-NMR, (400MHz, DMSO-d₆, δ, ppm, J/Hz): 10.51 (s; 1H; NH); 6.91-6.82 (m; 3H; ind.); 3.63 (c, 3H; CH₃); 2.84 (dd; 1H; J₁=5.6; J₂=8.8; CHCO); 2.02 (dd; 1H; J₁=4.3; J₂=5.6; CHH); 1.85 (dd; 1H; J₁=4.3; J₂=8.8; CHH).

¹³C-NMR, (100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 174.72; 167.19; 158.55 (J=236); 138.42; 131.45 (J=10); 113.67 (J=24); 110.36 (J=8); 107.96 (J=16); 52.03; 32.93; 32.87; 21.02.

IR, (ν, cm⁻¹, praf): 3169.1(NH); 2955.1, 2900.9 (ciclopr.); 1727.2 (C(O)N); 1698.1 (COO).

Rezultatul invenției constă în faptul că condițiile revendicate au permis sinteza mult mai ieftină, ecologic pură într-un timp mai scurt, cu randament înalt a unui șir de spiro[ciclopropan-oxindoli] ester funcționalizați - substanțelor cu activitate anti-HIVă.