



MD 4201 C1 2013.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4201** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int.Cl: *C07D 209/02* (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 209/56 (2006.01)
C07D 209/96 (2006.01)
C07C 13/04 (2006.01)
C07C 253/30 (2006.01)
C07C 255/47 (2006.01)
C07C 255/08 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2012 0030 (22) Data depozit: 2012.03.21</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.02.28, BOPI nr. 2/2013</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: SUCMAN Natalia, MD; MACAEV Fliur, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD</p>	

(54) **Procedeu de obținere a derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la sinteza derivaților
carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor],
care pot servi ca precursori în sinteza sub-
stanțelor cu activitate anti-HIV.

Procedeu include reacția de ciclopropanare
a diazoizatinelor cu acrilonitril, utilizat atât în
calitate de reagent, cât și de solvent la tempera-
tura de fierbere a lui.

2
5 Procedeu propus permite efectuarea
reacției într-un timp mai scurt, cu randamente
înalte, fără utilizarea catalizatorilor și a
atmosferei inerte.

10 Revendicări: 1

15

MD 4201 C1 2013.09.30

(54) Process for production of carbonitrile derivatives of spiro[cyclopropane-oxindoles]

(57) Abstract:

1
The invention relates to the synthesis of carbonitrile derivatives of spiro[cyclopropane-oxindoles], which can serve as precursors in the synthesis of substances with anti-HIV activity.

The process involves the reaction of cyclopropanation of diazoisatins with acrylo-

2
nitrile, used both as reagent and solvent at its boiling point.

5
The proposed process allows of carrying out the reaction in a shorter time with high yields, without the use of catalysts and inert atmosphere.

10
Claims: 1

(54) Способ получения карбонитрилпроизводных спиро[циклопропан-оксиндолов]

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к синтезу карбонитрилпроизводных спиро[циклопропан-оксиндолов], которые могут служить прекурсорами в синтезе веществ с анти-ВИЧ активностью.

Способ включает реакцию циклопропанирования диазоизатинов с акрилонитрилом, используемого как в качестве

2
реагента, так и растворителя при температуре его кипения.

5
Предложенный способ позволяет более быстрое проведение реакции с высокими выходами, без использования катализаторов и инертной атмосферы.

10
П. формулы: 1

Descriere:

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

5 HIV/SIDA este o amenințare la nivel 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 virusului HIV prin blocarea enzimei transcriptazei inverse. Anterior s-a demonstrat că unii derivați ai spirooxindolilor în formă racemică, chiar la concentrații
10 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 structură asemănătoare.

15 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 diazo-compușilor cu compuși nesaturați cu formarea spiroizatinciclopropanilor, care pot fi aplicați în sinteza substanțelor ce manifestă activitate anti-HIV [2]. Este stabilit că numai cis-derivații spiro[ciclopropan-oxindolilor] posedă bioactivitatea menționată.

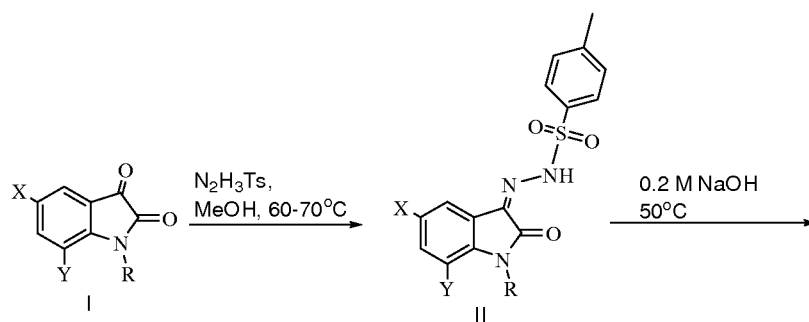
20 Este cunoscut că pentru sinteza diversilor spirociclooxindoli în calitate de catalizatori în ciclopropanarea diazoizatinelor cu olefine s-au aplicat $Rh(OAc)_2$ [2-4]. În acest caz producții principali ai reacției au fost trans-diaistereomerii (până la 72%), care, cum a fost menționat, nu posedă activitate anti-HIV. Sunt cunoscute și exemple unde în calitate de catalizator a fost folosit $Pd(OAc)_2$ [5]. În așa condiții se obține un amestec de cis- și trans-izomeri în raportul 1 : 1.

25 Dezavantajele acestor metode sunt 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 alții 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.

30 **Problema tehnică** rezolvată de această invenție constă în simplificarea procedurii de obținere a spiro[ciclopropanoxindolilor] carbonitril funcționalizați, excluderea necesității de a folosi catalizatorii nedoriți.

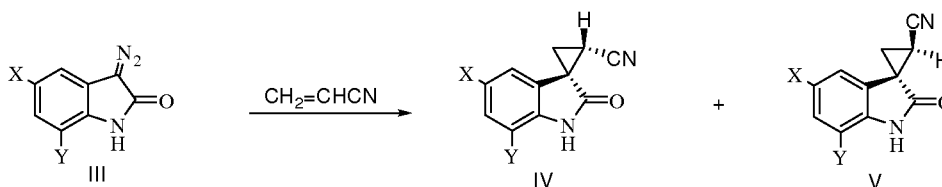
Procedeul, conform invenției, include reacția de ciclopropanare a diazoizatinei cu acrilonitril la temperaturi ridicate (la temperatura de fierbere a acrilonitrilului $t=77^{\circ}C$), totodată acrilonitrilul este folosit atât în calitate de reagent, cât și în calitate de solvent.

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



a X=Y=H
b X=Br, Y=H
c X=Cl, Y=Br
d X=I, Y=H
e X=Me, Y=H

f X=H, Y=Me
g X=Cl, Y=H
h X=H, Y=Br
i X=H, Y=F
j X=F, Y=H



Exemplu de realizare a invenției:

5 În calitate de materie primă se aplică diferite izatine **I a-j**, din care, conform metodicii descrise [6], prin refluxul lor în metanol cu hidrazida acidului p-toluensulfonic se obțin hidrazonile 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.

10 Suspensia diazoizatinei (3,18 mmol) în acrilonitril (5 mL) se refluxează până la dispariția substratului (control prin TLC). Mai departe solventul se evaporă în vacuum, iar rezidul brut se cromatografiază pe silicagel folosind ca eluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (de la 0,5 până la 2%).

15 În condițiile procedurii revendicate, cum se vede din tab. 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-izomerului cinetic este mai favorabilă, decât a izomerului trans- (confirmată de faptul, că în cazul diazoizatinei nesubstituie diastereomerii s-au format în raportul trans/cis = 1:1,17).

Tabelul 1

20 Caracteristicile reacțiilor realizate în condițiile revendicate

№	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

5 Cristale albe, p.t. 236...239°C. Calculat, %: C, 71.73; H, 4.38; N, 15.21; O, 8.69.
 $C_{11}H_8N_2O$. Găsit, %: C, 71.61; H, 4.49; N, 15.30; O, 8.61.
 1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.74 (s; 1H; NH); 7.17...6.87 (m; 4H; ind.); 2.69 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.6$; CHCN); 2.03 (dd; 1H; $J_1=4.0$; $J_2=9.6$; CHH); 1.92 (dd; 1H; $J_1=4.0$; $J_2=7.2$; CHH).
 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 173.02; 142.84; 128.18; 127.06; 121.46;
 10 120.14; 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

15 Cristale albe, p.t. 151...152°C. Calculat, %: C, 71.73; H, 4.38; N, 15.21; O, 8.69.
 $C_{11}H_8N_2O$. Găsit, %: C, 71.81; H, 4.30; N, 15.29; O, 8.61.
 1H -RMN, ppm(400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.78 (s; 1H; NH); 7.25...6.96 (m; 4H; ind.); 2.42 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.2$; CHCN); 1.97 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=9.2$; CHH); 1.95 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=7.2$; CHH).
 20 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , 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): 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

25 Cristale albe, p.t. 238...241°C. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08.
 $C_{11}H_7BrN_2O$. Găsit, %: C, 50.27; H, 2.63; Br, 30.48; N, 10.59; O, 6.03.
 1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.87 (s; 1H; NH); 7.27 (dd; 1H; $J_1=1.6$; $J_2=8$; C^6H); 7.24 (d; 1H; $J=1.6$; C^4H); 6.85 (d; 1H; $J=8.0$; C^7H); 2.82 (dd; 1H; $J_1=7.6$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.11 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=9.2$; CHH); 1.91 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=7.6$; CHH).
 30 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , 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).
 35

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

40 Cristale albe, p.t. 197...199°C. Calculat, %: C, 50.22; H, 2.68; Br, 30.37; N, 10.65; O, 6.08.
 $C_{11}H_7BrN_2O$. Găsit, %: C, 50.34; H, 2.56; Br, 30.46; N, 10.60; O, 6.04.
 1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.01 (s; 1H; NH); 7.31 (dd; 1H; $J_1=1.6$; $J_2=8$; C^6H); 7.22 (d; 1H; $J=1.6$; C^4H); 6.87 (d; 1H; $J=8.0$; C^7H); 2.63 (dd; 1H; $J_1=7.6$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.05 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=9.2$; CHH); 1.94 (dd; 1H; $J_1=4.4$; $J_2=7.6$; CHH).
 45 ^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , 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-nitril IVc

50 Cristale albe, p.t. 257...259°C. Calculat, %: C, 44.40; H, 2.03; Br, 26.86; Cl, 11.92; N, 9.42; O, 5.38.
 $C_{11}H_6ClBrN_2O$. Găsit, %: C, 44.52; H, 2.13; Br, 26.76; Cl, 11.83; N, 9.39; O, 5.38.
 1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.24 (s; 1H; NH); 7.39 (s; 1H; C^4H); 7.22 (s; 1H; C^6H); 3.01 (dd; 1H; $J_1=6.8$; $J_2=8.0$; CHCN); 2.22 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=8.0$; CHH); 1.94 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=6.8$; CHH).
 55

¹³C-RMN, (100 MHz, 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, (ν, cm⁻¹, praf): 3146.2 (NH); 3077.6 (ciclopr.); 2246.3 (CN); 1714.7 (CON).

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

Cristale albe, p.t. 233...234°C. 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-RMN, (400 MHz, 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, cm⁻¹, praf): 3252.9 (NH); 3046.4 (ciclopr.); 2255.0 (CN); 1721.8 (CON).

15

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

Cristale albe, p.t. 244...246°C. 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-RMN, (400 MHz, 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, cm⁻¹, praf): 3156.8 (NH); 2988.3 (ciclopr.); 2243.8 (CN); 1707.0 (CON).

25

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

Cristale albe, p.t. 227...228°C. 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-RMN, (400 MHz, 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, cm⁻¹, praf): 3194.9 (NH); 3033.6 (ciclopr.); 2241.3 (CN); 1720.1 (CON).

35

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

Cristale albe, p.t. 238...240°C. 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-RMN, (400 MHz, 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, cm⁻¹, praf): 3197.4 (NH); 3034.0, 2923.5 (ciclopr.); 2240.6 (CN); 1720.1 (CON).

45

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

Cristale albe, p.t. 200...202°C. 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-RMN, (400 MHz, 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, cm⁻¹, praf): 3194.2 (NH); 2988.4, 2921.8 (ciclopr.); 2243.8 (CN); 1717.8 (CON).

55

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

Cristale albe, p.t. 222°C. 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-RMN (400 MHz, 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 și 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-RMN (100 MHz, 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, (ν, 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 Vf

Cristale albe, p.t. 210...213°C. 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-RMN, (400 MHz, DMSO-d(100MHz, DMSO-d₆, δ, ppm): 10.89 (s; 1H; NH); 7.06 (d; 1H; J=8.0; C⁴H); 6.95...6.90 (m; 2H; C⁶H și 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, 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-nitril IVg

Cristale albe, p.t. 235...236°C. 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-RMN, (400 MHz, 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, 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°C. 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-RMN, (400 MHz, 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, 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°C. 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-RMN, (400 MHz, 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 (t; 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-RMN, (100 MHz, 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, (ν, 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°C. 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-RMN, (400 MHz, 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 (t; 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).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , 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).

5 **Trans-7'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropan-1,3'-indol]-2-nitril IVi**

Cristale albe, p.t. 239...242°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.44; H, 3.58; F, 9.34; N, 13.80; O, 7.85.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.30 (s; 1H; NH); 7.10...7.00 (m; 2H; C^6H și C^5H); 6.92 (dd; 1H; $J_1=1.0$; $J_2=7.4$; C^4H); 2.52 (dd; 1H; $J_1=7.0$; $J_2=9.5$; CHCN); 2.06 (dd; 1H; $J_1=5.0$; $J_2=7.0$; CHH); 2.00 (dd; 1H; $J_1=5.0$; $J_2=9.5$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , 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, (v, cm^{-1} , praf): 3159.4 (NH); 3038.9, 2988.7, 2901.7 (ciclopr.); 2245.1 (CN); 1714.3 (CON).

15

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

Cristale albe, p.t. 190...193°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.44; H, 3.44; F, 9.34; N, 13.94; O, 7.83.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 11.21 (c; 1H; NH); 7.01...6.93 (m; 3H; C^6H , C^4H și C^5H); 2.79 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.12 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=7.2$; CHH); 1.96 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=9.2$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , 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, (v, cm^{-1} , praf): 3156.5 (NH); 3052.0, 2827.9 (ciclopr.); 2250.6 (CN); 1713.7 (CON).

25

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

Cristale albe, p.t. 237...239°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.29; H, 3.43; F, 9.34; N, 13.97; O, 8.00.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.77 (s; 1H; NH); 7.00...6.93 (m; 2H; C^6H și C^4H); 6.89 (dd; 1H; $J_1=3.8$; $J_2=6.6$; C^5H); 2.90 (dd; 1H; $J_1=7.2$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.14 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=7.2$; CHH); 1.90 (dd; 1H; $J_1=4.6$; $J_2=9.2$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm): 173.17; 158.44 (J=236); 138.80; 128.90 (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, (v, cm^{-1} , praf): 3226.9 (NH); 3050.4, 2956.3 (ciclopr.); 2245.8 (CN); 1720.9 (CON).

35

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

Cristale albe, p.t. 209...213°C. Calculat, %: C, 65.35; H, 3.49; F, 9.40; N, 13.86; O, 7.91. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$. Găsit, %: C, 65.25; H, 3.39; F, 9.32; N, 13.90; O, 7.95.

^1H -RMN, (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , ppm, J/Hz): 10.81 (s; 1H; NH); 7.01 (td; 1H; $J_1=3.8$; $J_2=7.0$; C^6H); 6.95...6.92 (m; 2H; C^4H + C^7H); 2.53 (dd; 1H; $J_1=6.8$; $J_2=9.2$; CHCN); 2.16 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=6.8$; CHH); 1.96 (dd; 1H; $J_1=4.8$; $J_2=9.2$; CHH).

^{13}C -RMN, (100 MHz, DMSO- d_6 , 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, (v, cm^{-1} , praf): 3298.8 (NH); 3042.7, 2886.1 (ciclopr.); 2248.2 (CN); 1713.1 (CON).

45

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.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Wu T. Y. H., He Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16, 2105-2108
2. Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Tuntland T., Zhang K., Karanewsky D., He Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16, 2109-2112
3. Kumari G., Nutan I., Modi M., Gupta S. K., Singh R. K. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, 46, 1181-1188
4. Marti C., Carreira E.M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 11505-11515
5. Chen S., Ma J., Wang J. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 6781-6783
6. Cava M.P., Litle R.L., Napier D.R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2257-2262

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor], care include reacția de ciclopropanare a diazoizatinelor cu acrilonitril, totodată acrilonitrilul este utilizat în calitate de solvent, iar reacția se desfășoară la temperatura de fierbere a acrilonitrilului.

Șef Secție:	IUSTIN Viorel
Examinator:	JOVMIR Tudor
Redactor:	LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2012 0030	(32) Data de prioritate recunoscută: N/A
(22) Data depozit: 2012.03.21	Raport de documentare internațională: N/A
(54) Titlul: Procedeu de obținere a derivaților carbonitrilici ai spiro[ciclopropan-oxindolilor]	
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	
(51) (Int.Cl): Int.Cl: C07D 209/02 (2006.01) C07C 253/30 (2006.01) C07D 209/34 (2006.01) C07C 255/47 (2006.01) C07D 209/56 (2006.01) C07C 255/08 (2006.01) C07D 209/96 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01) C07C 13/04 (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției:	<input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface
Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	<input checked="" type="checkbox"/> satisface <input type="checkbox"/> nu satisface
Note:	
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative). Facă nu este specificat – cuvintele-cheie se referă la Title/Abstracts, iar indicii de clasificare – la IPC	
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; <u>trunchiere automată stanga/dreapta</u>):	
Full-text search : oxindol ; cicloprop ;	
"Worldwide" (Espacenet) : oxindol* AND spiro* ; oxindol* AND cycloprop* ; indol* AND cycloprop* ; indol* AND spiro* ; C07D 209/96 AND oxindol* ; C07D 209/96 AND indol* ; spirocycloprop* AND C07D ; spiroindol* AND cycloprop* ; “3 spiro indolin 2 one” ; spiroindolinone* ; spiroindoline* AND C07D209 ;	
EA, CIS (Earpatis) : спироиндол* ; оксиндол ; циклопроп* AND C07D209* ; спироциклопроп* ;	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	
Google	

VI. Documente considerate a fi relevante	
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente
	Numărul revendicării vizate
A, D	Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Wu T. Y. H., He Y. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 2105-2108
A, D	Jiang T., Kuhen K. L., Wolff K., Yin H., Bieza K., Caldwell J., Bursulaya B., Tuntland T., Zhang K., Karanewsky D., He Y. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 2109-2112
A, C	WO 2004037247 A1 2004-05-06 vezi Claims #1; pag. 48, example 8; Fig 1G, compound 31
A	US 2005015776 A1 2007-01-18 vezi pag. 4-5
A, &	WO 2007008664 A1 2007-01-18 vezi claims # 2
A	US 6046341 A 2000-04-04 vezi colonița 3, Cy = C3-ring
A	JP 57102863 A 1982-06-26 vezi EN abstract

* 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 2012.12.14	
Examinator JOVMIR Tudor	