(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 91701 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C203/02 A C07C203/04 B
C07C203/08 B C07C205/42 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.09.13

(30) *Prioridade:* 1988.09.15 NL 8802276

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.03.30

(45) *Data e BPI da concessão:*
12/94 1994.12.13

(73) *Titular(es):*
CEDONA PHARMACEUTICAL B.V.
OUDEWEG 147 2031 CC HAARLEM NL

(72) *Inventor(es):*
JAN BLOM NL
HENDRIK TIMMERMAN NL
GEERT JAN STERK NL
JAN FETZE VAN DER WERF NL

(74) *Mandatário(s):*
JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES NITRATO ORGÂNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM, TENDO ACTIVIDADE RELAXANTE**

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 701

REQUERENTE: CEDONA PHARMACEUTICALS B.V.,holandesa, industrial, com sede em Oudeweg 147, 2031 CC Haarlem, Holanda.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES NITRATO ORGÂNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM TENDO ACTIVIDADE RELAXANTE "

INVENTORES: Jan Blon, Geert Jan Sterk, Jan Fetze Van Der Werf e Hendrik Timmerman.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
Holanda em 15 de Setembro de 1988 sob o nº 88 02276.

91.701

CEDONA PHARMACEUTICALS B.V.

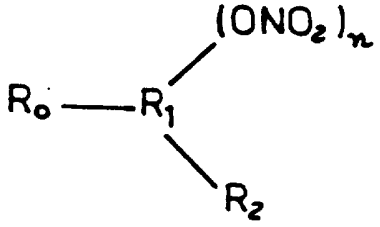
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES NITRATO ORGÂNICOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM, TENDO ACTIVIDADE RELAXANTE"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

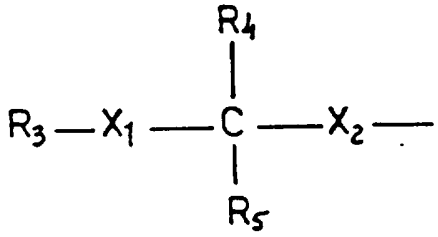
O invento relaciona-se com um processo para a prepração de novos ésteres nitrato e de composições farmacêuticas que os contêm, que revelaram ser úteis para o tratamento de doenças cardíacas isquémicas, decompensatio cordis, enfarte do miocárdio, hipertensão, etc.

Estes compostos apresentam a fórmula 1:



1

em que R_0 representa H, OH, que pode ser esterificado por ácido carboxílico alifático ou (hetero)aromático substituído ou não substituido, ou um grupo com a fórmula 2,



2

em que R_3, R_4 e R_5 representam, por exemplo, H, e X_1 e X_2 representam, por exemplo, uma ligação simples; R_1 representa, por exemplo, alquileno de cadeia linear ou ramificada tendo 1-8 átomos de carbono numa cadeia linear ou cicloalquileno tendo 3-7 átomos de carbono; R_2 representa, por exemplo, H, OH, alquilo ou alquilfenilo linear ou ramificado; e n é 1, 2 ou 3; ou de um sal derivado desse éster.

O referido processo consiste, por exemplo, em se adicionar progressivamente álcool (composto tendo uma fórmula análoga à fórmula 1, anteriormente mencionada, na qual $(ONO_2)_n$ está substituído por $(OH)_n$) a ácido nítrico absoluto, ou a uma mistura de volumes iguais de ácido nítrico e ácido sulfúrico, na presença de uma pequena quantidade de ureia a baixa temperatura.

O invento relaciona-se com uma composição farmacêutica tendo actividade de relaxamento, por exemplo para o tratamento de doenças cardíacas ou vasculares, que contém um éster nitrato como substância activa.

Foi actualmente verificado que uma série de novos ésteres nitratos orgânicos a serem posteriormente descritos, são por exemplo úteis como composição terapêutica por exemplo para o tratamento de doenças cardíacas isquémicas (tais como angina pectoris e isquémia silenciosa), decompensatio cordis. enfarte do miocárdio, hipertensão (em particular hipertensão portal), acalasia, disquinésia tardia, etc.

Desde há dezenas de anos que têm sido usados ésteres nitratos orgânicos tais como trinitrato de glicerilo e dinitrato de isosorbide com fins terapêuticos, em particular para o tratamento da angina pectoris e da decompensatio cordis. Devido à sua actividade vasodilatadora esses produtos diminuem especialmente o pre-load do coração; o post-load é também afectado, embora num grau inferior. O resultado líquido consiste numa menor necessidade de oxigénio para o coração, o que corresponde a uma menor resistência no bombeamento devido à influência do trinitrato de glicerilo ou do dinitrato de isosorbide.

Um problema descrito clínicamente na utilização terapêutica de ésteres nitrato orgânicos, tais como trinitrato de glicerilo e nitrato de isosorbide, consiste no desenvolvimento da chamada tolerância por administração crónica.

Consequentemente há necessidade de encontrar novos ésteres nitrato vasodilatadores com um estrutura química diferindo da estrutura simples e por isso possívelmente não-selectiva dos ésteres nitrato activos tais como trinitrato de glicerilo e

dinitrato de isosorbide, que devem ser preferidos no tratamento terapêutico selectivo de inter alia doenças cardíacas isquémicas. Foram descritos esses ésteres nitrato orgânicos diferentes do trinitrato de glicerilo e do dinitrato de isosorbide. Por exemplo os requerimentos de patente EP No. 83107232.7, EP No. 8611080.8 e EP No. 85305471.6 descrevem respectivamente nitratos de piridil-alquilo, ésteres nitrato de derivados 2- c.q. 3-alcanol-1,4-benzodioxano e ésteres nitrato de derivados de N-alcanol-ftalimida. Todos estes requerimentos de patentes se relacionam com compostos relaxantes ou hipertensores. Contudo, os compostos descritos nestes requerimentos de patente usualmente revelam uma actividade in-vitro que excede a actividade do dinitrato de isosorbide mas aproximando-se apenas da do trinitrato de glicerilo. O presente invento relaciona-se com novos ésteres nitrato orgânicos. Uma grande parte dos referidos novos ésteres nitrato orgânicos é mais activa in vitro do que o dinitrato de isosorbide, e um certo número de compostos revelam uma maior actividade relaxante in vitro do que o trinitrato de glicerilo.

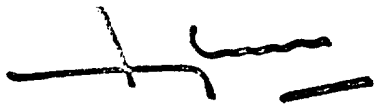
Os novos ésteres nitrato têm a fórmula 1, em que

R_0 representa H, OH que podem ser esterificados por ácido carboxílico alifático ou (hetero)aromático substituido ou não substituido, ou um grupo com a fórmula 2, em cuja esta última forma

R_3 representa H ou um grupo (hetero)aromático substituido ou não substituido, mas que provávelmente não estará presente no caso de X_2 representar uma ligação tripla,

R_4 representa H, OH ou um alquilo, alquenilo, alquinilo ou alcoxi ou ciclopropilo lineares ou ramificados, ou é idêntico a R_3, mas que provávelmente não estará presente no caso de X_2 representar uma ligação tripla,

R_5 representa H ou alquilo linear ou ramificado no caso de X_2 representar uma ligação dupla ou tripla,



X_1 representa uma ligação simples, metileno, um grupo carboxamida substituido ou não substituido ou grupo amino, O ou S, mas não está presente no caso de X_2 representar um ligação tripla e

X_2 representa um ligação simples, uma ligação dupla (caso em que R_5 não está presente), ou uma ligação tripla (caso em que R_5 e ou R_3-X ou R_4 não estão então presentes), um grupo carboxamido substituido ou não substituido ou um grupo amino, O ou S,

R_1 representa alquileno linear ou ramificado tendo 1-8 átomos de carbono numa cadeia linear, cicloalquileno tendo 3-7 átomos de carbono, bicicloalquileno tendo 5-12 átomos de carbono, um grupo 1,4:3,6-dianidrohexitolileno ou um derivado do referido grupo, ou citloalquileno mono-, di- ou tri-substituido por alquileno,

R_2 representa H, OH, alquilo ou alquilfenilo de cadeia linear ou ramificada, onde fenilo tem as mesmas possibilidades de substituição que R_3, ou tioxanetenilo substituido ou não substituido, benzocicloalcanilo substituido ou não substituido tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalcanilo, benzocicloalquenilo substituido ou não substituido tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalquenilo, dibenzocicloalcanilo substituido ou não substituido tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalcanilo, ou dibenzocicloalquenilo substituido ou não substituido tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalquilo e

n é 1, 2 ou 3. O invento também se refere a sais derivados desse éster.

O invento apresenta os aspectos caracteristicos de na composição farmacêutica contendo o éster nitrato tal como foi definido na introdução, o referido éster ter a fórmula 1 atrás definida ou ser um sal derivado desse éster.

As composições farmacêuticas do invento apresentam-se sob as formas habitualmente usadas, tais como comprimidos, cápsulas e soluções para administração oral, supositórios, soluções e suspensões estéreis para administração parentérica e composições para administração transdérmica.

As composições farmacêuticas contêm o composto numa quantidade tal que liberte 0,001 - 10 mg/kg. As composições farmacêuticas podem também conter adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis a fim se produzirem as referidas composições de acordo com processos tecnicamente conhecidos. As composições farmaceuticas compreendem formas de dosagem sólidas ou semi-sólidas tais como comprimidos, cápsulas de gelatina duras, cápsulas de gelatina moles e supositórios, revestidos e/ou não revestidos se aplicável (contendo 0,005 - 1.000 mg por forms de dosagem individual), formas de dosagem líquidas tais como soluções parentéricas ou orais e gotas para os olhos, formas de dosagem transdérmicas- tais como emplastros (contendo 0.05 - 1.000 mg por forma de dosagem individual) e pomadas.

R_0 ou R_3 representa um grupo aromático, por exemplo fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, naftilo, indolilo, quinolilo, etc. Os substituintes do grupo aromático são por exemplo halogénio (F, Cl, Br), alquilo (por exemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, trifluorometilo, etc.), linear ou ramificado, e substituido ou não substituido, alcoxi (por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, i-butoxi) ou alquiltio linear ou ramificado, alquenilo ou alquinilo linear ou ramificado, nitro, ciano, dialquilamino, sulfamoilo, hidroxilo, carboxilo, carboxamida, alcoxicarbonilo, nitroxialquilo, etc. Substituintes para R_3 podem ser identicos a R_3.

Em R_2, R_4 e R_5 alquilo é por exemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo, etc.

Em R_2 alquilfenilo é por exemplo benzilo, etilfenilo, propilfenilo, etc. e em R_4 é por exemplo metoxi, etoxi, propoxi, etc.

Síntese

ésteres de ácido nítrico podem ser preparados usando um dos reagentes e métodos que se seguem tais como por exemplo os descritos nas referências bibliográficas mencionadas:

1. Mistura de ácido nítrico e de ácido sulfúrico (Boschan R., Merrow R.T., Dolah R. W., Chem. Rev. 1955; 55, 485);

2. Tetrafluoborato de nitronium (Olah G., Noszko L., Kuhn S., Szelke M., Chem. Ber. 1956; 89, 2374);

3. Cloreto de tionilo/nitrato de prata (Hakimelahi G.H., Shargi H., Zarrimmayeh H., Khalafi-Nezhad A., Helv. Chim. Act. 1984; 67, 906);

4. Nitrato de acetilo /Snatzke G., Laurent H., Wiechert R., Tetrahedron 1969; 25, 761),

5. Tetrafluoroborato de N-nitrocolidinium (Olah G.A., Narang S.C., Pearsons R.L., Cupas C.A., Synthesis 1978; 452).

6. Halogeneto de alquilo com nitrato de prata ou de mercurio (Fieser L.F., Doering W. von E., J.Am.Chem.Soc.1946; 68; 2252; Mc Killop A., Ford M.E., Tetrahedron 1974; 30, 2467).

Os compostos deste invento podem ser preparados com os reagentes anteriormente mencionados e pelos meios e métodos descritos na bibliografia. São de preferência aplicados reagentes e métodos de acordo com 2, 4, 5 e 6.

Numa receita normalizada 22 mmole de ácido nítrico dissolvido em 5 ml de ácido acético são adicionados a uma solução de 20 mmole de um alcool (respectivamente 10 mmole de um diol respectivamente 6,5 mmole de um triol) em 50 ml de acetato de etilo a 0°C sob azoto, seguindo-se a adição de 5 ml de anidrido acético. Após 20 horas à temperatura ambiente a mistura da reacção é lavada com uma solução saturada de bicarbonato. A camada orgânica é seca e concentrada por evaporação. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica) por eluição com uma mistura de éter de petróleo (60-80) e éter dietílico). O rendimento variou entre 30 e 98%. A pureza e identidade dos compostos foram estabelecidas por meio de cromatografia de placa delgada (gel de sílica com indicador de fluorescência respectivamente detecção após pulverização com uma solução de 1% de difenilamina em ácido sulfúrico), ressonância magnética nuclear (Bruker WH 90; usando tetrametilsilano como padrão interno) e espectroscopia de massa (Finnigan MAT 90, espectrómetro de massa de dupla focagem com geometria reversa (BE).

Farmacologia

A potência do relaxamento dos compostos tal como é descrita é testada in vitro em tiras contraidas de aorta de rato. Ratos machos Wistar (200-220 g) são sacrificados por decapitação. A aorta torácica é removida e é cortada helicoidalmente em tiras (comprimento: ± 10 mm, largura: ± 2 mm; 4 tiras por rato).

As tiras são suspensas em banhos para orgãos com 20 ml de meio de Krebs com uma temperatura constante de 37°C passando através de O_2/CO_2 (95/5) e subsequentemente durante 2 horas equilibrado sob uma carga isotónica de 500 mg. O meio é renovado de 20 em 20 minutos.

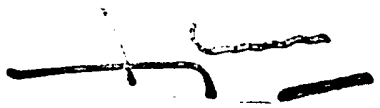
Após o equilíbrio a contracção realiza-se por adição de fenilefrina 10^{-7M} ao meio. Depois de atingir a contracção máxima a composição com o éster nitrato orgânico a ser testado em passos de concentração cumulativa leva a relaxamento.

O grau de relaxamento é expresso como uma percentagem da contracção máxima (=100%) alcançada com fenilefrina 10^{-7M}. A potência de relaxamento dos compostos testados é expressa como EC_{50}: a concentração com a qual se deu o relaxamento até 50% da contracção induzida por fenilefrina 10^{-7M}. Foram registados no Quadro 1 os valores de EC_{50} de uma série de compostos. Para comparação foram também incluidos os valores de EC_{50} do trinitrato de glicerilo e do dinitrato de isosorbide.

Exemplos

A numeração sequencial usada para os exemplos aqui a seguir mencionados é de novo usada na descrição posterior a seguir a estes exemplos a fim de especificar os referidos compostos.

1. nitrato de 2-feniletanol;
2. nitrato de 3-fenil-1-propanol;
3. nitrato de 4-fenil-1-butanol;
4. nitrato de 2-(4-metilfenil)etanol;
5. nitrato de 2-(2-nitrofenil)etanol;
6. nitrato de 3-(4-metoxifenil)-1-propanol;



7. nitrato de 2-fenil-2-metil-1-propanol;
8. nitrato de 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-propanol;
9. nitrato de 2-(1-naftil)etanol;
10. dinitrato de 2-(2-naftil)-1,3-propanediol;
11. 1,4-bis(2-nitroxietil)benzeno;
12. 1,4-bis(2-nitroxietil)-2.3.5.6-tetrametilbenzeno;
13. nitrato de 2,2-difenil-1-etanol;
14. nitrato de 3,3-difenil-1-propanol;
15. nitrato de 1,1-difenil-2-propanol;
16. nitrato de 4,4-di-(4-fluorofenil)-2-butanol;
17. nitrato de 2-(5H-dibenzo[a,d]cicloheptenо-5-il)etanol;
18. nitrato de 2-(2-clorotioxantene-10-11)etanol;
19. nitrato de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptene-5-il-metanol;
20. dinitrato de 2-difenilmetil-1,3-propanediol;
21. nitrato-4-metil-benzenessulfonato de 3-fenil-3-(4-piridil)-1--propanol;
22. nitrato de 2-(3-tienil)etanol;
23. nitrato de 1,3-difenil-2-propanol;
24. nitrato de 1,3-dibenziloxi-2-propanol;
25. nitrato de 2-difenilmetoxietanol;
26. nitrato de 2-(α(4-clorofenil)-4-t.butilbenziloxi)etanol;
27. nitrato de 2-(α-(4-clorofenil)-4-t.butilbenzil)-1,4:3,6-dianhidroglucitol;
28. nitrato de 2-difenilmetil-1,4:3,6-dianhidroglucitol;
29. nitrato de 2-(4-cloro-α-(2-cloro-5-tienil)benzil-1,4:3,6-dianhidroglucitol;
30. nitrato de 2-(2-tienil) etanol;
31. 1-fenil-1-nitroximetilciclopropano;
32. dinitrato de 3-fenoxi-1,2-propanediol;
33. nitrato de 6-acetiloxi-1-hexanol;
34. dinitrato de 1,6-dihidroxibiciclo[4,4,0]decilo;
35. dinitrato de 1,4-ciclohexanediol;

36.dinitrato de 1,4-di(hidroximetil)ciclohexano;
7.dinitratode 1,2-ciclohexanediol;
38.dinitrato de 1,5-pentanediol;
39.dinitrato de 1,3-ciclohexanediol;
40.nitrato de 2-hidroxi-1-ciclohexanol;
41.dinitrato de 2-etil-2-n.butil-1,3-propanediol;
42.dinitrato de 1,12-dodecanediol;
43.dinitrato de 1,6-hexanediol.

Experimentalmente

Síntese

Os ésteres nitrato mencionados mais abiaxo podem ser preparados por meio dos métodos anteriormente mencionados.

Nitrato de 2-feniletanol (1):

Começando a partir de 2-feniletanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,68 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:1)
RMN $^{1}H(CDCl_3)$: 3,00 ppm, triplet, J=7,2 Hz, 2,0 H (fenilo-CH_2); 4,60 ppm, triplet, J07,2 Hz, 2,0 H(CH_2-O); 7,06-7,44 ppm, multiplet, 5,0 H(aromático H).

Nitrato de 3-fenil-1-propanol (2):

Começando a partir de 3-fenil-1-propanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,75 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:3)



RMN $^{1}H(CDCL_3)$: 2,04 ppm, quintet, J=6,3 Hz, 2,0 H ($C-CH_2-C$); 2,70 ppm, triplet, J=7,2 Hz, 2,0 H (fenilo-CH_2): 4,44 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,06-7,40 ppm, multiplet, 5,0 H (aromático H).

Nitrato de 4-fenil-1-butanol (3):

Começando a partir de 4-fenil-1-butanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,80 (acetato de etilo:éter de petróleo 60-80 / 1:3)
RMN $^{1}H(CDCl_3)$: 1,44-1,96 ppm, multiplet, 4,0 H ($C-CH_2-CH_2-C$); 2,40-2,80 ppm, multiplet, 2,0 H (fenilo-CH_2); 4,22-4,56 ppm, multiplet, 2,0 H (CH_2O): 6,92-7,42 ppm, multiplet, 5,0 H (aromático H).

Nitrato de 2-(4-metilfenil)etanol (4):

Começando a partir de 2-(4-metilfenil)etanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,71 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 /1:5)
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 2,34 ppm, singlet, 3,0 H (CH_3); 2,98 ppm, triplet, J=7,0 Hz, 2,0 H (fenilo-CH_2): 4,60 ppm, triplet J=7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,10 ppm, singlet, 4,0 H (fenilo-H)

Nitrato de 2-(2-nitrofenil)etanol (5):

Começando a partir de 2-(2-nitrofenil)etanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,57 (eluente: éter de dietilo:éter de petróleo 60-80 / 1:2)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 3,29 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 2,0 H (fenilo:CH_2); 4,75 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,25-7,68 ppm, multiplet, 4,0 H (aromático H_4, H_5 e H_6); 7,86-8,10 ppm, multiplet, 1,0 H (aromático H_3)

Nitrato de 3-(4-metoxifenil)-1-propanol (6):

Começando a partir de 3-(4-metoxifeni)-1-propanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,54 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 /1:5)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,79-2,19 ppm, multiplet, 2,0 H (C-CH_2-C); 2,60 ppm, triplet J=7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-fenilo); 3,76 ppm, singlet, 3,0 H (CH_3-O); 4,40 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 1,9 H (CH_2-O); 6,70-7,18 ppm, multiplet, 4,0 H (aromático H).

Nitrato de 2-fenil-2-metil-1-propanol (7):

Começando a partir de 2-fenil-2-metil-1-propanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,70 (éter de petróleo 60-80)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,41 ppm, singlet, 6,1 H (2x CH_3): 4,45 ppm, singlet, 1,9 H (CH_2); 7,13-7,45 ppm, multiplet, 5,0 H (aromático H).

Nitrato de 2-(4-clorofenil)-2-metil-1-propanol (8):
2-(4-clorofenil)-2-metil-1-propanol (8a):

Síntese a partir de ácido 2,2-dimetil-2-(4-clorofenil acético do modo descrito por Nystrom R.F. and Brown W.G., J.Am.Chem.Soc. 1947; 69: 2548-9.
Ponto de fusão: 44-48°C.

RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,32 ppm, sinhlet, 7,0 H (2x CH_3 + OH); 3,56 ppm, singlet, 2,0 H (CH_2); 7,26 ppm, singlet, 4,0 H (aromático H).
A partir de 8a foi subsequentemente sintetizado 8.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf= 0,62 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:8
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,40 ppm, singlet, 6,0 H (2x CH_3): 4,42 ppm, singlet, 2,0 H (CH_2): 7,26 ppm, singlet, 4,0 H (aromático H)

Nitrato de 2-(1-naftil)etanol (9):

Começando a partir de 2-(1-naftil)etanol
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,34 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:10)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 3,47 ppm. triplet, J=7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-naftilo): 4,72 ppm, triplet, J= 7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,26-8,10 ppm, multiplet, 7,0 H (aromático H)

Dinitrato de 2-(2-naftil)-1,3-propanediol (10):
2-(2-naftil)-1,3-propanediol (10a):

Síntese a partir do éster dietílico 2-naftilmalónico do modo descrito por Nystrom R.F. and Brown W.G., J.Am.Chem.Soc.,1947; 69; 2548-9.
Ponto de fusão: 96-98°
RMN ^1H ($CDCl_3$): 2.06 ppm, singlet, 2,0 H (2x OH); 3,17 ppm, quintet, J=6,8 Hz, 0,9 H (CH); (3,92 ppm, singlet e 3,98 ppm, doublet, J=1,8 Hz) em conjunto: 4,0 H (2x CH_2); 7,16-7,91 ppm, multiplet, 7,1 H (aromático H).
A partir de 10a foi subsequentemente sintetizado 10.
Ponto de fusão: (óleo)

Cromatografia de Placa Delgada: Rf= 0,38 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:4)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 3,66 ppm, quintet, J=6,7 Hz, 0,9 H (CH); 4,81 ppm, doublet, J=6,7 Hz, 4,0 H (2x CH_2); 7,20-7,98 ppm, multiplet, 7,1 H (aromático H).

1,4-bis(2-nitroxietil)benzeno (11):

Começando a partir de 1,4-bis(2-hidroxietil)benzeno:
Ponto de fusão: 43-45°C
Cromatografia de Placa Delgada: Rf= 0,65 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:4)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 3,02 ppm, triplet, J=7,0 Hz, 4,0 H (grupos-CH_2 ligados direcxtamente ao anel fenilo); 4,62 ppm, triplet, J=7,0 Hz, 4,0 H (2x CH_2-O); 7,16 ppm, singlet, 4,0 H (aromático H).

1,4-bis(2-nitroxietil)-2,3,5,6-tetrametilbenzeno (12):

Começando a partir de 1,4-bis(2-hidroxietil)-2,3,5,6-tetrametil benzeno:
Ponto de fusão: 134°-138°C
Cromatografia de Placa Delgada: Rf = 0,80 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 /1:5)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,29 ppm, singlet, 12 H (4x CH_3); 3,03-3,30 ppm, multiplet, 4,0 H (grupos-CH_2 ligados directamente com o anel fenilo); 4,32-4,62 ppm, multiplet, 4,0 H (2x CH_2-O).

Nitrato de 2,2-difeniletanol (13):

Começando a partir de 2,2-difeniletanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,80 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:1)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 4,42 ppm, triplet, J=7,2 Hz, 1,0 H (difenil-CH); 5,00 ppm, doublet, 2,0 H, J=7,2 Hz (CH_2-O); 7,04-7,50 ppm, multiplet, 10,0 H (aromático H).

Nitrato de 3,3-difenil-1-propanol (14):

Começando a partir de 3,3-difenil-1-propanol.
Ponto de fusão (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,33 (éter de petróleo 60-80); Rf=0,65 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 /1:9)
RMN^1H ($CDCl_3$):2,45 ppm, quartet, J08,2 Hz, 2,0 H(C-CH_2-C); 4,06 ppm, triplet, J=8,1 Hz, 1,0 H (difenil-CH); 4,34 ppm, triplet, J=6,8 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,08-7,37 ppm, multiplet, 10,0 H (aromático H).

Nitrato de 1,1-difenil-2-propanol (15):

Começando a partir de 1,1-difenil-2-propanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,67 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:6)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,31 ppm, doublet, J= 5,9 Hz, 3,0 H (CH_3); 4,07 ppm, doublet deformado, 1,0 H (difenilo-CH); 5,67-6,05 ppm, multiplet, 1,0 H (CH-O); 7,26 ppm, singlet, 10,5 H (aromático H + $CHCl_3$)

Nitrato de 4,4-di-(4-fluorofenil)-2-butanol (16):
1,1-di-(4-fluorofenil)-3-butanol (16a):

Síntese a partir de 1,1-di-(4-fluorofenil)-butan-3-ona por meio de hidreto de sódio e boro em etanol. Após reacção completa do

material de partida (Cromatografia de Placa Delgada) foram adicionados água e diclorometano à mistura da reacção. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio diluido, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada por evaporação. O composto obtido era puro (Cromatografia de Placa Delgada). A partir de 16a foi subsequentemente sintetizado 16.

Ponto de fusão: (óleo)

Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,31 (éter de petróleo 40-60)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,30 ppm, doublet, J=6,1 Hz, 3,0 H (CH_3); 1,93--2,42 ppm, multiplet, 2,2 H (CH_2); 3,84-4,15 ppm, multiplet, 1,1 H (fenil-CH); 4,56-4,95 ppm, multiplet, 1,0 H (CH-O); 6,74-7,21 ppm, multiplet, 8,0 H (aromático H)

Nitrato de 2-(5H-dibenzo[a,d]cicloheptano-5-il)etanol (17):

2-(5H-dibenzo[a,d]cicloheptene-5-il)etanol (17a):

Síntese de ácido 5H-dibenzo[a,d]cicloheptene-5-il-acético do modo descrito por Nystrom R.F. and Brown W.G., J.Am.Chem.Soc., 1947; 69: 2548-9.

Ponto de fusão: 65-70°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,35 ppm, singlet, 1,1 H (OH); 2,00 ppm, quartet, J=6,6 Hz, 1,8 H (C-cH_2-C); 3,34 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 1,9 H (CH_2-O); 4,23 ppm, triplet, J=7,7 Hz, 1,0 H (CH); 6,88 ppm, singlet, 1,7 H (CH=CH); 7,29 ppm, singlet, 8,3 H (aromático H).

A partir de 17a foi subsequentemente sintetizado 17.

Ponto de fusão: (óleo)

Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,64 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:5)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,01-2,30 ppm, multiplet, 2,0 H (C-CH_2-C); 3,95-4,28 ppm, multiplet, 3,0 H (CH-C-CH_2); 6,90 ppm, singlet, 2,0H (CH=CH; 7,27 ppm, singlet, 8,0 H (aromático H)

Nitrato de 2-(2-clorotioxantene-10-il)etanol (18):
2-(2-clorotioxantene-10-il)etanol (18a):

Síntese a partir de ácido 2-(2-clorotioxantene-10-il)acético com hidreto de alumínio e lítio em tetrahidrofurano seco do modo descrito por Nystrom R.F. e Brown W.G., J.Am.Chem.Soc., 1947; 69; 2548-9

Ponto de fusão: 86-89°C

Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,58 (diclorometano)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,67 ppm, singlet, 1,0 H (OH); 1,92 ppm, multiplet, 2,0 H ($C-CH_2-C$); 3,46 ppm, triplet, J=5,9 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 4,24 ppm, triplet, J=7,9 Hz, 1,0 (CH); 7,00-7,48 ppm, multiplet, 7,0 H (aromático H).

A partir de 18a foi subsequentemente sintetizado 18.

Ponto de fusão: 67-69°C

Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,84 (éter dietílico:éter de petróleo 40 / 1:6)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,00-2,28 ppm, multiplet, 2,0 H ($C-CH_2-C$); 4,04-4,34 ppm, multiplet, 3,0 H ($CH-C-CH_2$): 7,95-7,25 ppm, multiplet, 7,0 H (aromático H).

Nitrato de 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptene-5-ilmetanol (19): 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptene-5-ilmetanol (19a):

Síntese a partir de éster etílico de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptene-5-ilcarboxílico do modo descrito por Nystrom R.F. and Brown W.G., J.Am.Chem.Soc., 1947;69 ; 2548-9.

Ponto de fusão: 55-57°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,48 ppm, singlet, 1,0 H (OH); 2,74-3,56 ppm, multiplet, 4,0 H (CH_2-CH_2); 3,94-4,34 ppm, multiplet, 3,0 H ($CH-CH_2$); 6,99-7,41 ppm, multiplet, 8,0 H (aromático H).

A partir de 19a foi subsequentemente sintetizado 19.

Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia Placa Delgada: Rf=0,56 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:10)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,76-3,61 ppm, multiplet, 4,0 H (CH_2-CH_2); 4,22-4,50 ppm, multiplet, 1,0 H (CH); 4,80-5,02 ppm, doublet, J=7,4 Hz, 1,9 H (CH_2-O); 7,03-7,38 ppm, multiplet, 8,0 H (aromático H).

Dinitrato de 2-difenilmetil-1,3-propanediol (20):
2-difenilmetil-1,3-propanediol (20a):
Síntese a partir de éster dietílico de ácido malónico difenilmetílico do modo descrito por Nystrom R.F. and Brown W.G., J.Am.Chem.Soc., 1947; 69, 2548-9.
Ponto de fusão: 74-78°C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,38-2,75 ppm, multiplet, 1,1 H (C-CH-C); 2,96 ppm, singlet, 2,2 H (2x OH); 3,33-4,22 ppm, multiplet, 5,3 H (fenil-CH + 2x CH_2): 6,95-7,24 ppm, multiplet, 9,2 H (aromático H).
A partir de 20a foi subsequentemente sintetizado 20.
Ponto de fusão: 81-83°C
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,46 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:5)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,85-3,28 ppm, multiplet, 1,0 H (C-CH-C); 3,80--4,65 ppm, multiplet, 5,0 H (fenil-CH + 2x CH_2); 7,06-7,44 ppm, multiplet, 10,0 H (aromático H).

Sulfonato de 3-fenil-3-(4-piridil)-1-propanolnitrato-4-metilbenzeno (21):

3-fenil-3-(4-piridil)-1-propanol (21a):

A uma solução de 10 g de 4-benzilpiridina em tetrahidrofurano seco, adicionou-se 1 equivalente de n-butillitio em hexano a -78°C, seguindo-se a adição de 12,4 g de 2-bromoetoxitetrahidropirano. Em seguida a mistura da reacção foi deixada a reposar durante a noite. Subsequentemente adicionaram-se 200 ml de acetato de etilo, a mistura foi lavada com água e extraida 3 vezes com 150 ml de HCl 2N. Após repouso durante 2 horas a camada aquosa foi neutralizada com carbonato de sódio. Após extracção com acetato de etilo e secagem em sulfato de magnésio foi seca por evaporação. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, eluente: acetato de etilo:etanol / 4:1).

Ponto de fusão: 79-82°C

Cromatografia de Placa Delgada: Rf= 0,49 (acetona)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 2,25 ppm, quartet, J=7,1 Hz, 2,0 H ($C-CH_2-C$); 3,02 ppm, singlet, 1,0 H (OH); 3,52 ppm, triplet, J=7,1 Hz, 2-0 H (CH_2-O); 4,14 ppm, triplet, J=7,3 Hz, 1,0 H (CH); 7,00-7,41 ppm, multiplet, 7,0 H (aromático H); 8,39 ppm, doublet, J=5,8 Hz, 2,0 H (piridil-H).

A partir de 21a foi subsequentemente sintetizado 21.

O éster nitrato obtido após purificação por cromatografia de coluna (gel de sílica, eluente:diclorometano) foi dissolvido em éter e adicionou-se 4-benzenessulfonato em éter à referida solução. O precipitado foi separado por filtração, lavado com acetato de etilo e seco.

Ponto de fusão: 115-121°C

Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,69 (acetato de etilo)

RMN ^{1}H (DMSO-d^{6}): 2,29 ppm, singlet, 3-0 H (CH_3); 2,63 ppm, quartet, J=7,2 Hz, 2,0 ($C-CH_2-C$); 4,18-4,62 ppm, multiplet, 3,0 H ($CH-C-CH_2$): 7,00-7,58 ppm, multiplet, 10,0 H (Aromático H + $-SO_3H$); 8,00 ppm, doublet, J=5,6 Hz, 2,0 H (piridil-H); 8,81 ppm, doublet, J=5,8 Hz, 2,0 H (piridil-H)

Nitrato de 2-(3-tienil)etanol (222):

Começando a partir de 2-(3-tienil)etanol.
Ponto de fusão (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,75 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 2:5)
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 3,06 ppm, triplet, J=6,8 Hz, 2,0 H (tienil-CH_2); 4,52 ppm, triplet, J=6,8 Hz, 2,0 H (CH_2); 6,86-7,38 ppm, multiplet, 3,0 H (tienil-H).

Nitrato de 1,3-difenil-2-propanol (23):
1,3-difenil-2-propanol (23a):

A uma solução de 20 g de 1,3-difenilacetona em 300 ml de etanol sódio adicionou-se borohidreto em pequenas porções até não se encontrar presente qualquer material de partida (CPD). A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida, adicionando-se em seguida 300 ml de água. A referida solução foi subsequentemente extraida com éter dietílico. O extracto de éter foi seco sobre sulfato de magnésio e concentrado por evaporação.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,46 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 2:5)
RMN (CDC_3): 2,38 ppm, singlet amplo, 1,0 H (OH): 2,65-2,88 ppm, multiplet, 4,0 H (2x CH_2); 3,82-4,20 ppm, multiplet, 1,0 H (CH); 7,04-7,43 ppm, multiplet, 10,0 H (aromático H).
A partir de 23a foi subsequentemente sintetizado 23..

Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,84 (éter dietílico;éter de petróleo 60-80 / 1:4)
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 2,95 ppm, doublet, J=6,5 Hz, 4,0 H (2x CH_2); 5,40 ppm, quintet, J=6,5 Hz, 1,0 Hz (CH); 7,01-7,44 ppm, multiplet, 10,0 H (aromático H)

Nitrato de 1,3-dibenziloxi-2-propanol (24):
Começando a partir de 1,3-dibenziloxi-2-propanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,54 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 2:5)
RMN^{1}H ($CDCl_3$): 3,71 ppm, doublet, J=5,1 Hz, 4,0 H (CH_2-C-CH_2); 4,55 ppm, singlet, 4,0 H (2x fenil-CH_2); 5,38 ppm, quintet, J=5,1 Hz, 1,0 H (CH); 7,32 ppm, singlet, 10,3 H (aromático H).

Nitrato de 2-difenilmetoxietanol (25):

Começando a partir de 1-bromo-2-difenilmetoxietano e nitrato de prata (método 6).
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,33 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:9)
RMN ($CDCl_3$): 3,60-3,82 ppm, multiplet, 2,0 H (CH_2-O-C); 4,52-4,76 ppm, multiplet, 2,0 H (CH_2-O-NO_2); 5,37 ppm, multiplet, 1,0 H (CH); 7,14-7,57 ppm, multiplet, 10,0 H (aromático H)

Nitrato de 2-(α-(4-clorofenil)-4-t.butilbenziloxi)etanol (26):

Começando a partir de 1-bromo-2-(4-t.butil-4'-cloro)-difenilmetoxietano e nitrato de prata (método 6).
Ponto de fusão: (óleo)

Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,64 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:5)
RMN ($CDCl_3$): 1,28 ppm, singlet, 9,0 H (t.butil); 3,61-3,80 ppm, multiplet, 2,0 H (CH_2); 4,52-4,74 ppm, multiplet, 2,0 H (CH_2); 5,32 ppm, singlet, 1,0 H (CH); 7,05-7,42 ppm, multiplet, 8,0 H (aromático H)

Nitrato de 2-(α-(4-clorofenil)-4-t.butilbenzil)-1,4:3,6-dinidroglucitol (27):

Uma solução de 1,6 g de nitrato de 1,4:3,6-dianidroglucitol-5-(isosorbide-5-mononitrato), 1,6 g de 4-t.butil-4'-clorobenzidrol e 0,3 g de ácido 4-tolueno sulfónico em 100 ml de tolueno foi submetida a refluxo durante 2 horas num dispositivo de Dean-Stark. Após arrefecimento a solução foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada por evaporação. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica; eluente: éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:1)
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf= 0,45 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 /4:6)
RMN ($CDCl_3$): 1,28 ppm, singlet, 9,0 H (t.butil); 3,68-4,27 ppm, multiplet, 5,0 H (2x CH_2 + CH isosorbide); 4,40-4,62 ppm, multiplet, 1,0 H (CH isosorbide): 4,87-5,10 ppm, multiplet, 1,0 H (CH isosorbide); 5,18-5,47 ppm, multiplet, 2,0 H (CH benzidrilo + CH isosorbide); 7,04-7,26 ppm, multiplet, 8,0 H (aromático H)

Nitrato de 2-difenilmetil-1,4:3,6-dianidroglucitol (28):

Síntese idêntica à descrita para 27. começando a partir de 5 g de isosorbide-5-mononitrato e 5 g de difenilmetanol.
Ponto de fusão: 93-94°C

Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,24 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 45:55)
RMN ($CDCl_3$): 3,60-3,92 ppm, multiplet, 3,0 H (CH_2 + CH isosorbide); 3,96-4,22 ppm, multiplet, 2,0 H (CH_2 isosorbide); 4,40-4,60 ppm, multiplet, 1,0 H (CH isosorbide); 4,83-5,08 ppm, multiplet, 1.0 H (CH isosorbide); 5,13-5,38 ppm, multiplet, 1,0 H (CH isosorbide); 5,45 ppm, singlet, 1,0 H (CH benzidrilo); 7,28 ppm, singlet, 10,0 H (aromático H)

Nitrato de 2-(4-cloro-α-(2-clorotien-5-il)benzil)-1,4:3,6-dianidroglucitol (29):

Síntese idêntica à descrita para 27, começando a partir de 1 g de isosorbide-5-mononitrato e 1,4 g de alcool 4-cloro-α-(2-(5-cloro)tienil)benzílico.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada (mistura de 2-diastereómeros): Rf_1=0,54; Rf_2=0,48 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 2:1)
RMN ($CDCl_3$): 3,68-4,27 ppm, multiplet, 5,0 H (2x CH_2 + CH isosorbide); 4,40-4,63 ppm, multiplet, 1,0 H (CH isosorbide): 4,88-5,14 ppm, multiplet, 1,0 H (CH isosorbide); 5,22-5,47 ppm, multiplet, 1,0 H (CH isosorbide); 5,55 ppm, singlet, 1,0 H (fenilo-CH); 6,51-6,84 ppm, multiplet, 1,9 H (CH-CH tienilo); 7,34 ppm, singlet, 4,0 H (fenilo H).

Nitrato de 2-(2-tienil)etanol (30):

Começando a partir de 2-(2-tienil)etanol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,68 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:5)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 3,22 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 2,0 H (tienilo-CH_2); 4,62 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 6,64-7,32 ppm, multiplet, 3,0 H (tienilo-H).

1-Fenil-1-nitroximetilciclopropano (31):

Começando a partir de 1-fenil-1-hidroximetilciclopropano:
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,71 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:7)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,04 ppm, singlet, 4,0 H (-CH_2-CH_2-); 4,52 ppm, singlet, 2,0 H (CH_2-O); 7,05-7,52 ppm, multiplet, 5,0 H (aromático H).

Dinitrato de 3-fenoxi-1,2-propanediol (32):

Começando a partir de 3-fenoxi-1,2-propanediol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,64 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 2:1)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 4,05-4,25 ppm, multiplet, 2,0 H (fenil-O-CH_2); 4,52-5,51 ppm, multiplet, 2,0 H (CH_2-O); 5,24-5,78 ppm, multiplet, 1,0 H (>CH-); 6,68-7,48 ppm, multiplet, 5,0 H (aromático H)

Nitrato de 6-acetiloxi-1-hexanol (33):

Isolado a partir da mistura da reacção para a síntese de dinitrato de 1,6-hexanediol (43).
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,50 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:3)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,26-1,96 ppm, multiplet, 4,0 H ($-(CH_2)_4-$); 2,04 ppm, singlet, 1,0 H ($-CO-CH_3$); 4,04 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 2,0 H ($-CH_2-O-CO$); 4,42 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 2,0 H ($-CH_2-O$).

Dinitrato de 1,6-dihidroxibiciclo[4,4,0]decilo (34):

Começando a partir de 1,6-dihidroxibiciclo[4,4,0]decano.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: mistura de 3 isómeros RF_1=0,95; Rf_2=0,86; Rf_3=0,70 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:1)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,70-2,63 ppm, multiplet, 14,0 H (6x CH_2 + 2x CH); 4,20-5,16 ppm, multiplet, 2,0 H (CH-O).

Dinitrato de 1;4-ciclohexanediol (35):

Começando a partir de 1,4-ciclohexanediol.
Ponto de fusão: 120,9-123,3°C
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,6 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 2:1)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,49-2,30 ppm, multiplet, 8,0 H (ciclohexil); 4,87-5,18 ppm, multiplet, 2,0 H (2x >CH-O).

Dinitrato de 1,4-di(hidroximetil)ciclohexano (36):

Começando a partir de 1,4-di(hidroximetil)ciclohexano.
Ponto de fusão: 62,4-66,5°C
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,5 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 2;1)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,90-2,12 ppm, multiplet, 10,0 H (ciclohexilo); 4,59 ppm, doublet, J=6,0 Hz, 4,0 H (2x $-CH_2-O$).

Dinitrato de 1,2-ciclohexanediol (37):

Começando a partir de 1,2-ciclohexanediol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,50 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:2)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,16-2,42 ppm, multiplet, 8,0 H (ciclohexilo); 4,78-5,42 ppm, multiplet, 2,0 H (2x >CH-O).

Dinitrato de 1,5-pentanediol (38):

Começando a partir de 1,5-pentano diol.
Ponto de fusão; (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,50 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:3)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,28-2,00 ppm, multiplet, 6,0 H ($-(CH_2)_3-$); 4,46 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 4,0 H (2x $-CH_2-O$).

Dinitrato de 1,3-ciclohexanediol (39):

Começando a partir de 1,3-ciclohexanediol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,7 (acetato de etilo:éter de petróleo 60-80 / 1:3)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 1,18-2,60 ppm, multiplet, 8,0 H (ciclohexilO);- 4,52-5,42 ppm, multiplet, 2,0 H (2x >CH-O).

Nitrato de 2-hidroxi-1-ciclohexanol (40):

Começando a partir de 1,2-ciclohexanediol.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,48 (acetato de etilo:éter de petróleo 60-80 / 1:3)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,78-2,58 ppm, multiplet, 8,0 H (ciclohexilo); 3,18-3,88 ppm, multiplet, 1,0 H (>C-OH); 4,40-5,18 ppm, multiplet, 1,0 H (>CH-O)

Dinitrato de 2-etil-2-n.butil-1,3-propanediol (41):

Começando a partir de 3,3-di(hidroximetil)heptano.
Ponto de fusão: (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf= 0,33 (éter de petróleo 60-80); Rf= 0,75 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 / 1:9)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 0,68-1,68 ppm, multiplet, 14,0 H ($H_3C-CH_2-C-(CH_2)_3-CH_3$); 4,29 ppm, singlet, 4,0 H (2x CH_2-O).

Dinitrato de 1,12-dodecanediol (42):

Começando a partir de 1,12-dodecanediol.
Ponto de fusão; (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,30 (éter de petróleo 60-80)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,10-2,07 ppm, multiplet, 20,0 H ($C-(CH_2)_{10}-C$); 4,04 ppm, triplet, J=6,2 Hz, 4,0 H (2x CH_2-O).

Dinitrato de 1,6-hexanediol (43):

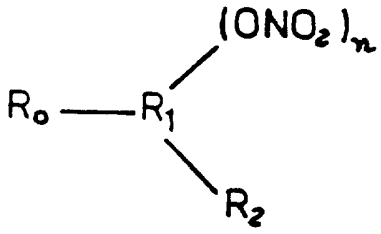
Começando a partir de 1,6-hexanediol.
Ponto de fusão; (óleo)
Cromatografia de Placa Delgada: Rf=0,41 (éter dietílico:éter de petróleo 60-80 1:3)
RMN ^1H ($CDCl_3$): 1,27-2,07 ppm, multiplet, 8,0 H ($-(CH_2)_4-$); 4,44 ppm, triplet, J=6,3 Hz, 4,0 H (2x $-CH_2-O$).

Quadro 1

Composto testado	EC_{50} (molar)
trinitrato de glicerilo	7.3×10^{-9}
dinitrato de isosorbide	5.6×10^{-7}
1.	1.2×10^{-7}
9.	4.2×10^{-9}
10.	1.3×10^{-8}
11.	4.6×10^{-9}
12.	7.8×10^{-8}
23.	4.0×10^{-7}
25.	2.5×10^{-7}
28.	2.0×10^{-7}
37.	3.0×10^{-6}
38	3.5×10^{-8}
43.	1.9×10^{-8}

REIVINDICAÇÕES

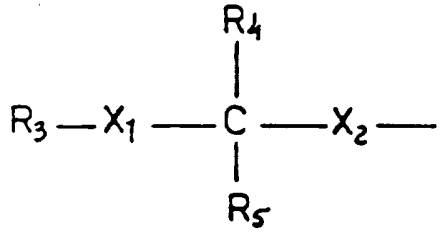
1ª. Processo para a preparação de um éster nitrato tendo a fórmula 1,



1

em que

R_0 representa H, OH, que pode ser esterificado por ácido carboxílico alifático ou (hetero)aromático substituído ou não substituido, ou um grupo com a fórmula 2,



2

em que nesta última fórmula

R_3 representa H ou um grupo (hetero)aromático substituído ou não substituído, mas que possivelmente faltará no caso de X_2 representar uma tripla ligação,

R_4 representa H, ou um alquilo, alquenilo, alquinilo ou alcoxi de cadeia linear ou ramificada ou ciclopropilo, ou é idêntico a R_3, mas que possívelmente faltará no caso de X_2 representar uma tripla ligação,

R_5 representa H ou um alquilo de cadeia linear ou ramificada, mas que faltará no caso de X_2 representar uma dupla ou tripla ligação,

X_1 representa uma ligação simples, metileno, um grupo carboxamida ou um grupo amino, substituídos ou não substituídos, O ou S, mas que faltará no caso de X_2 representar um tripla ligação e

X_2 representa uma ligação simples, uma dupla ligação (caso em que então R_5 faltará), ou uma tripla ligação (caso em que então R_5 e/ou R_3-X, ou R_4 faltarão), um grupo carboxamida ou um grupo amino, substituídos ou não substituídos, O ou S,

R_1 representa alquileno de cadeia linear ou ramificada tendo 1-8 átomos de carbono numa cadeia linear, cicloalquileno tendo 3-7 átomos de carbono, bicicloalquileno tendo 5-12 átomos de carbono, um grupo 1,4:3,6-dianidro-hexitolileno ou um derivado do referido grupo, ou cicloalquileno substituido por mono-, di- ou tri-alquileno,

R_2 representa H, OH, alquilo ou alquilfenilo linear ou ramificado, onde fenilo tem as mesmas possibilidades de substituição que R_3, ou tioxanetenilo substituido ou não substituido, benzocicloalcanilo substituido ou não substituído tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalcanilo, benzocicloalquenilo substituído ou não substituído tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalquenilo, dibenzocicloalcanilo substituído ou não

substituído tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalcanilo, ou dibenzocicloalquenilo substituído ou não substituído tendo 5-7 átomos de carbono na cadeia cicloalquilo e

n é 1, 2 ou 3, ou

um sal derivado desse éster;

caracterizado por:

1. se adicionar progressivamente álcool a ácido nítrico absoluto, ou a uma mistura de volumes iguais de ácido nítrico e ácido sulfúrico, na presença de uma pequena quantidade de ureia a baixa temperatura, ou

2. se adicionar tetrafluoroborato de nitrónio a um excesso de um álcool, ou

3. se fazer reagir um álcool com nitrato de cloreto de tionilo ou nitrato de tionilo, ou

4. se adiconar um álcool a um excesso de nitrato de acetilo a baixa temperatura, ou

5. se fazer reagir sucessivamente 2,4,6-trimetilpiridina e um álcool com tetrafluoroborato de nitrónio a 0°C a -10°C, ou

6. se fazer reagir um brometo alifático com um equivalente de nitrato de mercúrio (I) ou nitrato de prata, e

se converter o composto resultante, se desejado, num sal, ou caso se obtenha um sal, se converter o referido sal no éster livre,

com a condição dos referidos álcoois serem compostos tendo uma fórmula análoga à fórmula 1, anteriormente mencionada, na qual $(ONO_2)_n$ está substituído por $(OH)_n$.

2ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica com uma actividade de relaxamento, por exemplo para o tratamento de doenças cardíacas e vasculares, caracterizado por se incluir na referida composição, como substância activa, um éster nitrato de fórmula 1, se necessário juntamente com adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis.

3ª. - Método para a indução de um efeito relaxante, por exemplo para o tratamento de doenças cardíacas e vasculares, caracterizado por se administrar a um paciente um composto ou uma composição de acordo com as reivindicações precedentes, sendo a gama de dosagem de composto activo de 0,001 a 10 mg/kg.

Lisboa, 13 de Setembro de 1989

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA