(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 894349 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 894349

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C203/04
C07C203/08
C07C205/42
C07D213/30
C07D333/16
C07D333/28
C07D335/12
C07D493/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.09.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.09.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.03.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

15.09.1988 NL 8802276

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Cedona Pharmaceuticals B.V.,** Oudeweg 157 2031 CC Harlem, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Bron, Jan,** Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)
2 • **Sterk, Geert Jan,** Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)
3 • **van der Werf, Jan Fetze,** Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)
4 • **Timmerman, Hendrik,** Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä farmakologisesti aktiivisen nitraattiesterin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en farmakologiskt aktiv nitratester

Farmaseuttinen koostumus, jolla on relaksoiva vaikutus ja joka sisältää nitraattiesteriä vaikuttavana aineena

Keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, jolla on relaksoiva vaikutus esim. sydän- ja verisuonitautien hoidossa ja joka sisältää nitraattiesteriä vaikuttavana aineena.

Nyt on keksitty, että sarja uusia orgaanisia nitraattiestereitä, joita tullaan selostamaan tarkemmin, soveltuu käytettäväksi terapeuttisena koostumuksena esim. iskeemisten sydäntautien (kuten angina pectoris ja oireeton iskemia), sydämen toiminnanvajauksen, sydäninfarktin, hypertension (erikoisesti portaalihypertension), achalasian, viivästyneen dyskinesian jne. hoitamiseen.

Jo vuosikymmeniä on käytetty orgaanisia nitraattiestereitä, kuten glyseryyli-trinitraattia ja isosorbidi-dinitraattia terapeuttisesti, erikoisesti angina pectoriksen ja sydämen toiminnanvajauksen hoidossa. Johtuen niiden verisuonia laajentavasta vaikutuksesta ne vähentävät erikoisesti sydämen esikuormitusta; ne vaikuttavat myös jälkikuormitukseen, vaikkakin vähemmässä määrin. Lopputuloksena on sydämen alhaisempi hapen tarve ja sydämeen kohdistuva alhaisempi vastus veren pumppauksessa glyseryyli-trinitraatin tai isosorbidi-dinitraatin vaikutuksesta.

Kliinisesti selostettu probleema orgaanisten nitraattiestereiden, kuten glyseryyli-trinitraatin ja isosorbidi-dinitraatin terapeuttisessa käytössä on ns. toleranssin kehittyminen lääkkeen pitkäaikaisesta antamisesta.

Sen vuoksi on siis olemassa uusien verisuonien laajentavien nitraattiestereiden tarve, joiden kemiallinen rakenne poikkeaa yksinkertaisista ja sen vuoksi mahdollisesti ei-selektiivisesti vaikuttavista nitraattiestereistä, kuten glyseryyli-trinitraatti ja isosorbidi-dinitraatti, ja joita on pidettävä parempina selektiivisessä terapeuttisessa hoidos-

sa, mm. iskeemisten sydäntautien suhteen. Tällaisista orgaanisista nitraattiestereistä, jotka ovat erilaisia kuin glyseryyli-trinitraatti ja isosorbidi-dinitraatti, on tehty jo selkoa. Esim. patenttihakemukset EP-83107232.7, EP-8 611 080.8 ja EP-85305471.6 selostavat vastaavasti pyridyyli-alkyylinitraatteja, 2- tai 3-alkanoli-1,4-bentsodioksaanijohdannaisten nitraattiestereitä ja N-alkanoliftaali-imidijohdannaisten nitraattiestereitä. Kaikki nämä patenttihakemukset koskevat relaksoivia tai verenpaineyhdisteitä. Mutta näissä patenttihakemuksissa selostetuilla yhdisteillä on tavallisesti in vitro-vaikutus, joka ylittää isosorbidi-dinitraatin vaikutuksen puhumattakaan siitä, että ne vetävät vertoja glyseryyli-trinitraatille. Esillä oleva keksintö koskee uusia orgaanisia nitraattiestereitä. Hyvin suuri osa mainituista orgaanisista nitraattiestereistä on voimakkaamman in vitro vaikutuksn omaavia kuin isosorbidi-dinitraatti, ja useilla yhdisteillä on voimakkaampi relaksoiva vaikutus in vitro kuin glyseryyli-trinitraatilla.

Uudet nitraattiesterit ovat kaavan 1 mukaisia, jossa kaavassa

R_o esittää H:ta tai OH:ta, joka voi olla esteröitynyt substituoidun tai substituoimattoman alifaattisen tai (hetero)-aromaattisen karboksyylihapon kanssa tai kaavan 2 mukaista ryhmää, jossa jälkimmäisessä kaavassa

R_3 esittää H:ta tai substituoitua tai substituoimatonta (hetero)aromaattista ryhmää, mutta se mahdollisesti puuttuu siinä tapauksessa, että X_2 esittää kolmoissidosta,

R_4 esittää H:ta, OH:ta tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, alkenyyliä, alkynyyliä tai alkoksia tai syklopropyyliä tai se on identtinen R_3:n kanssa, mutta se mahdollisesti puuttuu siinä tapauksessa, että X_2 esittää kolmoissidosta,

R_5 esittää H:ta tai suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, mutta se puuttuu siinä tapauksessa, että X_2 esittää kaksois- tai kolmoissidosta,

X_1 esittää yksinkertaista sidosta, metyleeniä, substituoitua tai substituoimatonta karboksiamidiryhmää tai aminoryhmää, O:ta tai S:ää, mutta se puuttuu siinä tapauksessa, että X_2 esittää kolmoissidosta ja

X_2 esittää yksinkertaista sidosta, kaksoissidosta (jossa tapauksessa R_5 silloin puuttuu) tai kolmoissidosta (jossa tapauksessa R_5 ja joko R_3-X tai R_4 silloin puuttuvat), substituoitua tai substituoimatonta karboksiamidiryhmää tai aminoryhmää, O:ta tai S:tä,

R_1 esittää suoraa tai haarautunutta alkyleeniä, jossa on 1-8 hiiliatomia suorassa ketjussa, sykloalkyleeniä, jossa on 3-7 hiiliatomia, bisykloalkyleeniä, jossa on 5-12 hiiliatomia, 1,4:3,6-dianhydroheksitolyleeniryhmää tai mainitun ryhmän johdannaista tai mono-, di- tai trialkyleenisubstituoitua sykloalkyleeniä,

R_2 esittää H:ta, OH:ta, suoraa tai haarautunutta alkyyliä tai alkyylifenyyliä, jossa fenyylillä on samat substituutiomahdollisuudet kuin R_3:lla tai substituoitua tai substituoimatonta tioksantenyyliä, substituoitua tai substituoimatonta bentsosykloalkanyyliä, jossa on 5-7 hiiliatomia sykloalkanyyliketjussa, substituoitua tai substituoimatonta bentsosykloalkenyyliä, jossa on 5-7 hiiliatomia sykloalkenyyliketjussa, substituoitua tai substituoimatonta dibentsosykloalkanyyliä, jossa on 5-7 hiiliatomia sykloalkanyyliketjussa tai substituoitua tai substituoimatonta dibentsosykloalkenyyliä, jossa on 5-7 hiiliatomia sykloalkenyyliketjussa ja

n on 1, 2 tai 3.

Keksintö käsittää myös tällaisesta esteristä johdetut suolat. Keksinnön ominaispiirteisiin kuuluu se, että farmaseuttisessa koostumuksessa, joka sisältää edellä määriteltyä nitraattiesteriä, mainittu esteri vastaa edellä määriteltyä kaavaa 1 tai on tällaisesta esteristä johdettu suola.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset ovat tavallisesti käytettyä tyyppiä, kuten tabletteja, kapseleita ja liuoksia lääkkeen oraalista antamista arten, peräpuikkoja, steriilejä liuoksia ja suspensioita parenteraalista antamista varten ja koostumuksia transdermaalista antamista varten.

Farmaseuttiset koostumukset sisältävät yhdistettä sellaisen määrän, että siitä vapautuu 0,001-10 mg/kg. Farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää myös hyväksyttäviä farmaseuttisia apuaineita niin, että voidaan valmistaa mainitut farmaseuttiset koostumukset tekniikasta tunnettujen menetelmien mukaan. Farmaseuttiset koostumukset ovat kiinteinä ja puolikiinteinä annosmuotoina, kuten tabletteina, kovina gelatiinikapseleina, pehmeinä gelatiinikapseleina ja peräpuikkoina, jotka on päällystetty ja/tai ei päällystetty sen mukaan miten sopii (ne sisältävät 0,05-1,000 mg yhtä annosmuotoa kohti), nestemäisinä annosmuotoina, kuten oraalisina tai parenteraalisina liuoksina ja silmätippoina, transdermaalisina annosmuotoina, kuten laastareina (jotka sisältävät 0,05-1,000 mg yhtä annosmuotoa kohti) ja voiteina.

R_o tai R_3 esittää aromaattista ryhmää, esim. fenyyliä, pyridyyliä, tienyyliä, furanyyliä, tiatsolyyliä, naftyyliä, indolyyliä, kinolyyliä jne. Aromaattisen ryhmän substituentteina on esim. halogeeni (F, Cl, Br), suora tai haarautunut substituoitu tai substituoimaton alkyyli (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, t-butyyli, trifluorimetyyli jne.), suora tai haarautunut alkoksi (esim. metoksi, etoksi, propoksi, i-butoksi) tai alkyylitio, suora tai haarautunut alkenyyli tai alkynyyli, nitro, syano, dialkyyliamino, sulfamoyyli, hydroksyyli, karboksyyli, karboksiamidi, alkok-

sikarbonyyli, nitroksialkyyli jne. R_3:n substituentit voivat myös olla identtisiä R_3:n kanssa.

R_2:ssa, R_4:ssä ja R_5:ssä voi alkyyli olla esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, i-propyyli, t-butyyli, jne.

R_2:ssa on alkyylifenyyli esim. bentsyyli, etyylifenyyli, propyylifenyyli jne. ja R_4:ssä voi alkoksi olla esim. metoksi, etoksi, propoksi, jne.

Typpihapon estereitä voidaan valmistaa käyttämällä yhtä tai useampaa seuraavista reagoivista aineista ja menetelmistä, joita on esitetty esim. mainituissa kirjallisuuslähteissä:

1. Typpihapon ja rikkihapon seos (R. Boschan, R. T. Merrow, R. W. Dolah, Chem. Rev. 1955; 55, 485);

2. Nitronium-tetrafluoriboraatti (G. Olah, L. Noszko, S. Kuhn, M. Szelke, Chem. Ber. 1956; 89, 2374);

3. Tionyylikloridi/hopeanitraatti (G. H. Hakimelahi, H. Sharghi, H. Zarrimmayeh, A. Khalafi-Nezhad, Helv. Chim. Act. 1984; 67, 906);

4. Asetyylinitraatti (G. Snatzke, H. Laurent, R. Wiechert, Tetrahedron 1969; 25, 761);

5. N-nitrokollidinium-tetrafluoriboraatti (G. A. Olah, S. C. Narang, R. L. Pearsons, C. A. Cupas, Syntehesis 1978; 452);

6. Alkyylihalogenidi hopea- tai elohopeanitraatin kanssa (L. F. Fieser, W. von Doering, J. Am. Chem. Soc. 1946; 68, 2252; A. Mc Killop, M. E. Ford, Tetrahedron 1974; 30, 2467).

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttäen edellä olevia reagoivia aineita ja kirjallisuudessa

selostettuja menetelmiä. Mieluimmin käytetään reagoivia aineita ja menetelmiä kohtien 2, 4, 5 ja 6 mukaan.

Standardireseptissä liuotetaan 22 mmol typpihappoa 5 ml:aan etikkahappoa ja lisätään sitten liuokseen, jossa on 20 mmol alkoholia (vastaavasti 10 mmol diolia ja 6,5 mmol triolia) 50 ml:ssa etyyliasetaattia lämpötilassa 0°C typpiatmosfäärissä, mitä seuraa 5 ml:n lisäys asetanhydridiä. 20 h huoneenlämmössä pitämisen jälkeen reaktioseos pestään kyllästetyllä bikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan ja konsentroidaan haihduttamalla. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografian avulla (piidioksidigeeli) eluoimalla petrolieetterin (60-80) seoksella dietyylieetterin kanssa. Saanto vaihtelee välillä 30-98 %. Yhdisteiden puhtaus ja identtisyys on vahvistettu ohutkerroskromatografisesti (piidioksidigeeli fluoresenssi-inidikaattorin kanssa ja tunnistus sen jälkeen kun on suihkutettu 1-prosenttista difenyyliamiinin liuosta rikkihapossa), nukleomagneettisen resonanssin avulla (Bruker WH 90, käyttäen tetrametyylisilaania sisäisenä standardina) ja massaspektrometrisen tutkimuksen avulla (Finnigan MAT 90, kaksoisfokusoiva massaspektometri ja käänteisgeometria (BE)).

Selostettujen yhdisteiden relaksoivaa tehoa testataan rotan aortan supistuneista suikaleista in vitro. Koirasrottia, Wistar-lajiketta, (200-220 g) tapetaan katkaisemalla pää. Pinta-aorta poistetaan ja leikataan kierukkamaisesti suikaleiksi (pituus: ± 10 mm, leveys: ± 2 mm; 4 suikaletta rottaa kohti).

Suikaleet suspendoidaan elinhauteisiin, jotka on täytetty 20 ml:lla Krebsin väliainetta, jossa on vakiolämpötila 37°C ja joka kulkee läpi O_2/CO_2 suhteessa 95/5 ja sen jälkeen tasapainotetaan 2 h isotonisella 500 mg:n kuormalla. Väliaine uusitaan joka 20. minuutti.

Tasapainotuksen jälkeen tapahtuu supistus lisättäessä

10^{-7} M fenyyliefriiniä väliaineeseen. Kun on saavutettu maksimaalinen supistus, koostumus relaksoidaan testattavan orgaanisen nitraattiesterin avulla kumulatiivisissa konsentraatioasteissa.

Relaksointiaste ilmoitetaan prosenteissa maksimaalisesta supistuksesta (=100 %), mikä saavutetaan käyttämällä 10^{-7} M fenyyliefriiniä. Testattavien yhdisteiden relaksoimisteho ilmoitetaan EC_{50}:nä: konsentraatio, millä relaksointi tapahtuu 50 %:iin asti siitä supistuksesta, jonka indusoi 10^{-7} M fenyyliefriiniä. Useiden yhdisteiden EC_{50}-arvot on esitetty taulukossa 1. Mukana ovat vertailun vuoksi myös glyseryyli-trinitraatin ja isosorbidi-dinitraatin EC_{50}-arvot.

Esimerkit

Tämän jälkeen mainittuihin esimerkkeihin käytettyä peräkkäistä numerointia käytetään taas näitä esimerkkejä seuraavassa lisäselostuksessa spesifioimaan mainittuja yhdisteitä.

1. 2-fenyylietanoli-nitraatti;
2. 3-fenyyli-1-propanolinitraatti;
3. 4-fenyyli-1-butanolinitraatti;
4. 2-(4-metyylifenyyli)etanolinitraatti;
5. 2-(2-nitrofenyyli)etanolinitraatti;
6. 3-(4-metoksifenyyli)-1-propanolinitraatti;
7. 2-fenyyli-2-metyyli-1-propanolinitraatti;
8. 2-(4-kloorifenyyli)-2-metyyli-1-propanolinitraatti;
9. 2-(1-naftyyli)etanolinitraatti;
10. 2-(2-naftyyli)-1,3-propaanidioli-dinitraatti;
11. 1,4-bis(2-nitroksietyyli)bentseeni;
12. 1,4-bis(2-nitroksietyyli)-2,3,5,6-tetrametyylibentseeni;
13. 2,2-difenyyli-1-etanolinitraatti;
14. 3,3-difenyyli-1-propanolinitraatti;
15. 1,1-difenyyli-2-propanolinitraatti;
16. 4,4-di-(4-fluorifenyyli)-2-butanolinitraatti;
17. 2-(5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-yyli)etanolinitraatti;
18. 2-(2-klooritioksanten-10-yyli)etanolinitraatti;

19. 10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-yyli-metanolinitraatti;
20. 2-difenyylimetyyli-1,3-propaanidioli-dinitraatti;
21. 3-fenyyli-3-(4-pyridyyli)-1-propanolinitraatti-4-metyyli-bentseenisulfonaatti;
22. 2-(3-tienyyli)etanolinitraatti;
23. 1,3-difenyyli-2-propanolinitraatti;
24. 1,3-dibentsyylioksi-2-propanolinitraatti;
25. 2-difenyylimetoksietanoli-nitraatti;
26. 2-(α-(4-kloorifenyyli)-4-t.butyylibentsyylioksi)-etanolinitraatti;
27. 2-(α-(4-kloorifenyyli)-4-t.butyylibentsyyli)-1,4:3,6-dianhydroglusitolinitraatti;
28. 2-difenyylimetyyli-1,4:3,6-dianhydroglusitoli-nitraatti;
29. 2-(4-kloori-α-(2-kloori-5-tienyyli)bentsyyli)-1,4:3,6-dianhydroglusitoli-nitraatti;
30. 2-(2-tienyyli)-etanolinitraatti;
31. 1-fenyyli-1-nitroksimetyyli-syklopropaani;
32. 3-fenoksi-1,2-propaanidioli-dinitraatti;
33. 6-asetyylioksi-1-heksanolinitraatti;
34. 1,6-dihydroksibisyklo[4,4,0]dekyyli-dinitraatti;
35. 1,4-sykloheksaanidioli-dinitraatti;
36. 1,4-di(hydroksimetyyli)-sykloheksaani-dinitraatti;
37. 1,2-sykloheksaanidioli-dinitraatti;
38. 1,5-pentaanidioli-dinitraatti;
39. 1,3-sykloheksaanidioli-dinitraatti;
40. 2-hydroksi-1-sykloheksanolinitraatti;
41. 2-etyyli-2-n.butyyli-1,3-propaanidioli-dinitraatti;
42. 1,12-dodekaanidioli-dinitraatti;
43. 1,6-heksaanidioli-dinitraatti;

Kokeilut

Synteesi

Jäljempänä mainittuja nitraattiestereitä voidaan valmistaa edellä mainittujen menetelmien avulla.

2-fenyylietanolinitraatti (1):
Lähtöaineena 2-fenyylietanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,68 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:1)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,00, tripletti, J=7,2 Hz, 2,0 H (fenyyli-CH_2); 4,60 ppm, tripletti, J=7,2 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,06-7,44 ppm, multippeli, 5-0 H (aromaattinen H).

3-fenyyli-1-propanolinitraatti (2):
Lähtöaineena 3-fenyyli-1-propanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,75 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:3)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,04 ppm, kvintetti, J=6,3 Hz, 2,0 H (C-CH_2-C); 2,70 ppm, tripletti, J=7,2 Hz, 2,0 H (fenyyli-CH_2); 4,44 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,06-7,40 ppm, multippeli, 5,0 H (aromaattinen H).

4-fenyyli-1-butanolinitraatti (3):
Lähtöaineena 4-fenyyli-1-butanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,80 (etyyliasetaatti:petrolieetteri 60-80/1:3)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,44-1,96 ppm, multippeli, 4,0 H (C-CH_2-CH_2-C); 2,40-2,80 ppm, multippeli, 2,0 H (fenyyli-CH_2); 4,22-4,56 ppm, multippeli, 2,0 H (CH_2-O); 6,92-7,42 ppm, multippeli, 5,0 H (aromaattinen H).

2-(4-metyylifenyyli)etanolinitraatti (4):
Lähtöaineena 2-(4-metyylifenyyli)etanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,71 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:5)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,34 ppm, singletti, 3,0 H (CH_3); 2,98 ppm, tripletti, J=7,0 Hz, 2,0 H (fenyyli-CH_2); 4,60 ppm, tripletti, J=7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,10 ppm, singletti, 4,0 H (fenyyli-H).

2-(2-nitrofenyyli)etanolinitraatti (5):
Lähtöaineena 2-(2-nitrofenyyli)etanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,57 (eluentti: dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:2),
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,29 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 2,0 H (fenyyli-CH_2); 4,75 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,25-7,68 ppm, multippeli, 4,0 H (aromaattinen H_4, H_5 ja H_6); 7,86-8,10 ppm, multippeli, 1,0 H (aromaattinen H_3).

3-(4-metoksifenyyli)-1-propanolinitraatti (6):
Lähtöaineena 3-(4-metoksifenyyli)-1-propanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,54 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:5)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,79-2,19 ppm, multippeli, 2,0 H (C-CH_2-C): 2,60 ppm, tripletti, J=7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-fenyyli); 3,76 ppm, singletti, 3,0 H (CH_3-O); 4,40 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 1,9 H (CH_2-O); 6,70-7,18 ppm, multippeli, 4,0 H (aromaattinen H).

2-fenyyli-2-metyyli-1-propanolinitraatti (7):
Lähtöaineena 2-fenyyli-2-metyyli-1-propanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,70 (petrolieetteri 60-80)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,41 ppm, singletti, 6,1 H (2xCH_3); 4,45 ppm, singletti, 1,9 H (CH_2); 7,13-7,45 ppm, multippeli, 5,0 H (aromaattinen H).

2-(4-kloorifenyyli)-2-metyyli-1-propanolinitraatti (8):
2-(4-kloorifenyyli)-2-metyyli-1-propanoli (8a):
Synteesi 2,2-dimetyyli-2-(4-kloorifenyyli)etikkahaposta sillä tavoin kuin ovat selostaneet R. F. Nyström ja W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc. 1947; 69; 2548-9.
Sulamispiste: 44-48°C
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,32 ppm, singletti, 7,0 H (2xCH_3+OH); 3,56 ppm, singletti, 2,0 H (CH_2); 7,26 ppm, singletti, 4,0 H (aromaattinen H).

8a:sta valmistettiin sitten synteettisesti 8.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,62 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:8)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,40 ppm, singletti, 6,0 H ($2xCH_3$); 4,42 ppm, singletti, 2,0 H (CH_2); 7,26 ppm, singletti, 4,0 H (aromaattinen H).

2-(1-naftyyli)etanolinitraatti (9):
Lähtöaineena 2-(1-naftyyli)etanoli
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,34 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:10)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,47 ppm, tripletti, J=7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-naftyyli); 4,72 ppm, tripletti, J=7,0 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,26-8,10 ppm, multippeli, 7,0 H (aromaattinen H).

2-(2-naftyyli)-1,3-propaanidiolidinitraatti (10):
2-(2-naftyyli)-1,3-propaanidioli (10a):
Synteesi 2-naftyyli-malonihapon dietyyliesteristä sillä tavoin kuin ovat selostaneet R. F. Nyström ja W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc. 1947; 69; 2548-9.
Sulamispiste: 96-98°C
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,06 ppm, singletti, 2,0 H (2xOH); 3,17 ppm, kvintetti, J=6,8 Hz, 0,9 H (CH); (3,92 ppm, singletti ja 3,98 ppm, dupletti, J=1,8 Hz) yhdessä: 4,0 H ($2xCH_2$); 7,16-7,91 ppm, multippeli, 7,1 H (aromaattinen H).

10a:sta valmistettiin sitten synteettisesti 10.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,38 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:4)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,66 ppm, kvintetti, J=6,7 Hz, 0,9 H (CH); 4,81 ppm, dubletti, J=6,7 Hz, 4,0 H ($2xCH_2$); 7,20-7,98 ppm, multippeli, 7,1 H (aromaattinen H).

1,4-bis(2-nitroksietyyli)bentseeni (11):
Lähtöaineena 1,4-bis(2-hydroksietyyli)bentseeni.
Sulamispiste: 43-45°C
TLC: Rf=0,65 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:4)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,02 ppm, tripletti, J=7,0 Hz, 4,0 H (CH_2-ryhmät sitoutuneet suoraan fenyylirenkaaseen); 4,62 ppm, tripletti, J=7,0 Hz, 4,0 H (2xCH_2-O); 7,16 ppm, singletti 4,0 H (aromaattinen H).

1,4-bis(2-nitroksietyyli)-2,3,5,6-tetrametyylibentseeni (12):

Lähtöaineena 1,4-bis(2-hydroksietyyli)-2,3,5,6-tetrametyylibentseeni.

Sulamispiste: 134-138°C

TLC: Rf=0,80 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:5)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,29 ppm, singletti, 12 H (4xCH_3); 3,03-3,30 ppm, multippeli, 4,0 H (CH_2-ryhmät sitoutuneet suoraan fenyylirenkaaseen); 4,32-4,62 ppm, multippeli, 4,0 H (2xCH_2-O).

2,2-difenyylietanolinitraatti (13):

Lähtöaineena 2,2-difenyylietanoli.

Sulamispiste: (öljy)

TLC: Rf=0,80 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 4,42 ppm, tripletti, J=7,2 Hz, 1,0 H (difenyyli-CH); 5,00 ppm, dupletti, 2,0 H, J=7,2 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,04-7,50 ppm, multippeli, 10,0 H (aromaattinen H).

3,3-difenyyli-1-propanolinitraatti (14):

Lähtöaineena 3,3-difenyyli-1-propanoli.

Sulamispiste: (öljy)

TLC: Rf=0,33 (petrolieetteri 60-80)

Rf=0,65 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:9)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,45 ppm, kvartetti, J=8,2 Hz, 2,0 H (C-CH_2-C); 4,06 ppm, tripletti, J=8,1 Hz, 1,0 H (difenyyli-CH); 4,34 ppm, tripletti, J=6,8 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 7,08-7,37 ppm, multippeli, 10,0 H (aromaattinen H).

1,1-difenyyli-2-propanolinitraatti (15):

Lähtöaineena 1,1-difenyyli-2-propanoli.

Sulamispiste: (öljy)

TLC: Rf=0,67 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:6)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,31 ppm, dupletti, J=5,9 Hz, 3,0 H (CH_3); 4,07 ppm, deformoitunut dupletti, 1,0 H (difenyyli-CH); 5,67-6,05 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-O); 7,26 ppm, singletti, 10,5 H (aromaattinen H+$CHCl_3$).

4,4-di-(4-fluorifenyyli)-2-butanolinitraatti (16):
1,1-di-(4-fluorifenyyli)-3-butanoli (16a):
Synteesi lähtemällä 1,1-di-(4-fluorifenyyli)-butan-3-onista natriumboorihydridin avulla etanolissa. Kun lähtöaineen reaktio oli täydellinen (TLC), lisättiin vettä ja dikloorimetaania reaktioseokseen. Orgaaninen kerros pestiin laimennetun natriumhydroksidin kanssa, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja konsentroitiin haihduttamalla. Saatu yhdiste oli puhdasta (TLC).

16a:sta valmistettiin sitten synteettisesti 16.

Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,31 (petrolieetteri 40-60)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,30 ppm, dupletti, J=6,1 Hz, 3,0 H (CH_3); 1,93-2,42 ppm, multippeli, 2,2 H (CH_2)); 3,84-4,15 ppm, multippeli, 1,1 H (fenyyli-CH); 4,56-4,95 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-O); 6,74-7,21 ppm, multippeli, 8,0 H (aromaattinen H).

2-(5H-dibentso[a,d] syklohepten-5-yyli)etanolinitraatti (17):
2-(5H-dibentso[a,d] syklohepten-5-yyli)etanoli (17a):
Synteesi lähtemällä 5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-yylietikkahaposta sillä tavalla kuin ovat selostaneet R. F. Nyström ja W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc. 1947; 69; 2548-9.
Sulamispiste: 65-70°C
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,35 ppm, singletti, 1,1 H (OH); 2,00 ppm, kvartetti, J=6,6 Hz, 1,8 H (C-CH_2-C); 3,34 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 1,9 H (CH_2-O); 4,23 ppm, tripletti, J=7,7 Hz, 1,0 H (CH); 6,88 ppm, singletti, 1,7 H (CH=CH); 7,29 ppm, singletti, 8,3 H (aromaattinen H).

17a:sta valmistettiin sitten 17 synteettisesti.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,64 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:5)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,01-2,30 ppm, multippeli, 2,0 H (C-CH_2-C); 3,95-4,28 ppm, multippeli, 3,0 H (CH-C-CH_2); 6,90 ppm, singletti, 2,0 H (CH=CH); 7,27 ppm, singletti, 8,0 H (aromaattinen H).

2-(2-klooritioksanten-10-yyli)etanolinitraatti (18):
2-(2-klooritioksanten-10-yyli)etanoli (18a):
Synteesi lähtemällä 2-(2-klooritioksanten-10-yyli)etikkahaposta litiumalumiinihydridin kanssa kuivassa tetrahydrofuraanissa sillä tavalla kuin ovat selostaneet R. F. Nyström ja W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc. 1947; 69; 2548-9.
Sulamispiste: 86-89°C
TLC: Rf=0,58 (dikloorimetaani)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,67 ppm, singletti, 1,0 H (OH); 1,92 ppm, multippeli, 2,0 H (C-CH_2-C); 3,46 ppm, tripletti, J=5,9 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 4,24 ppm, tripletti, J=7,9 Hz, 1,0 H (CH); 7,00-7,48 ppm, multippeli, 7,0 H (aromaattinen H).

18a:sta valmistettiin sitten 18 synteettisesti.
Sulamispiste: 67-69°C
TLC: Rf=0,84 (dietyylieetteri:petrolieetteri 40/1:6)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,00-2,28 ppm, multippeli, 2,0 H (C-CH_2-C); 4,04-4,34 ppm, multippeli, 3,0 H (CH-C-CH_2); 7,95-7,25 ppm, multippeli, 7,0 H (aromaattinen H).

10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-yyli-metanolinitraatti (19):
10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-yyli-metanoli (19a):
Synteesi 10,11-dihydro-5H-dibentso[a,d]syklohepten-5-yyli-karboksyylihapon etyyliesteristä sillä tavoin kuin ovat selostaneet R. F. Nyström ja W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc. 1947; 69; 2548-9.
Sulamispiste: 55-57°C

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

19a:sta valmistettiin sitten synteettisesti 19.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,56 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:10)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,76-3,61 ppm, multippeli, 4,0 H (CH_2-CH_2); 4,22-4,50 ppm, multippeli, 1,0 H (CH); 4,80-5,02 ppm, dupletti, J=7,4 Hz, 1,9 H (CH_2-O); 7,03-7,38 ppm, multippeli, 8,0 H (aromaattinen H).

2-difenyylimetyyli-1,3-propaanidioli-dinitraatti (20);
2-difenyylimetyyli-1,3-propaanidioli (20a);
Synteesi difenyylimetyylimalonihapon dietyyliesteristä sillä tavoin kuin ovat selostaneet R. F. Nyström ja W. G. Brown, J. Am. Chem. Soc. 1947; 69; 2548-9.
Sulamispiste: 74-78°C
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,38-2,75 ppm, multippeli, 1,1 H (C-CH-C); 2,96 ppm, singletti, 2,2 H (2xOH); 3,33-4,22 ppm, multippeli, 5,3 H (fenyyli-CH+2xCH_2); 6,95-7,24 ppm, multippeli, 9,2 H (aromaattinen H).

20a:sta valmistettiin sitten 20 synteettisesti.
Sulamispiste: 81-83°C
TLC: Rf=0,46 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:5)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,85-3,28 ppm, multippeli, 1,0 H (C-CH-C); 3,80-4,65 ppm, multippeli, 5,0 H (fenyyli-CH+2xCH_2); 7,06-7,44 ppm, multippeli, 10,0 H (aromaattinen H).

3-fenyyli-3-(4-pyridyyli)-1-propanolinitraatti-4-metyyli-bentseenisulfonaatti (21);
3-fenyyli-3-(4-pyridyyli)-1-propanoli (21a):
Liuokseen, jossa oli 10 g 4-bentsyylipyridiiniä kuivassa tetrahydrofuraanissa lisättiin 1 ekvivalentti n-butyylilitiumia heksaanissa lämpötilassa -78°C, mitä seurasi 12,4 g:n lisäys 2-bromietoksitetrahydropyraania. Sen jälkeen

annettiin reaktioseoksen seisoa yli yön. Sen jälkeen lisättiin 200 ml etyyliasetaattia, pestiin seos vedellä ja uutettiin 3 kertaa 150 ml:n kanssa 2 N HCl:ää. 2 h seisomisen jälkeen vesikerros neutraloitiin natriumkarbonaatin avulla. Kun oli uutettu etyyliasetaatin kanssa ja kuivattu magnesiumsulfaatin kanssa, se konsentroitiin haihduttamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla (piidioksidigeeli, eluentti: etyyliasetaatti:etanoli/4:1).
Sulamispiste: 79-82°C
TLC: Rf=0,49 (asetoni)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,25 ppm, kvartetti, J=7,1 Hz, 2,0 H (C-CH_2-C): 3,02 ppm, singletti, 1,0 H (OH); 3,52 ppm, tripletti, J=7,1 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 4,14 ppm, tripletti, J=7,3 Hz, 1,0 H (CH); 7,00-7,41 ppm, multippeli, 7,0 H (aromaattinen H); 8,39 ppm, dubletti, J=5,8 Hz, 2,0 H (pyridyyli-H).

21a:sta valmistettiin sitten synteettisesti 21.
Saatu nitraattiesteri puhdistettiin pylväskromatografian avulla (piidioksidigeeli, eluentti: dikloorimetaani) ja liuotettiin eetteriin ja lisättiin 4-metyylibentseenisulfonaattia eetterissä mainittuun liuokseen. Sakka suodatettiin, pestiin etyyliasetaatin kanssa ja kuivattiin.
Sulamispiste: 115-121°C
TLC: Rf=0,69 (etyyliasetaatti)
^{1}H-NMR(DMSO-d^6): 2,29 ppm, singletti, 3,0 H (CH_3); 2,63 ppm, kvartetti, J=7,2 Hz, 2,0 H (C-CH_2-C); 4,18-4,62 ppm, multippeli, 3,0 H (CH-C-CH_2); 7,00-7,58 ppm, multippeli, 10,0 H (aromaattinen H+-SO_3H); 8,00 ppm dubletti, J=5,6 Hz, 2,0 H (pyridyyli-H); 8,81 ppm, dubletti, J=5,8 Hz, 2,0 H (pyridyyli-H).

<u>2-(3-tienyyli)etanolinitraatti (22):</u>
Lähtöaineena 2-(3-tienyyli)etanoli
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,75 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/2:5)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,06 ppm, tripletti, J=6,8 Hz, 2,0 H, (tienyyli-CH_2); 4,52 ppm, tripletti, J=6,8 Hz, 2,0 H (CH_2); 6,86-7,38 ppm, multippeli, 3,0 H (tienyyli-H).

1,3-difenyyli-2-propanolinitraatti (23):

1,3-difenyyli-2-propanoli (23a):

Liuokseen, jossa oli 20 g 1,3-difenyyliasetonia 300 ml:ssa etanolia lisättiin natriumboorihydridiä pienin määrin kunnes ei enää ollut mukana lähtöainetta (TLC). Syntynyt liuos konsentroitiin vähennetyssä paineessa, minkä jälkeen lisättiin 300 ml vettä. Mainittu liuos uutettiin sitten dietyylieetterin avulla. Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja konsentroitiin haihduttamalla.

Sulamispiste: (öljy)

TLC: Rf=0,46 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/2:5)

NMR($CDCl_3$): 2,38 ppm, leveä singletti, 1,0 H (OH): 2,65-2,88 ppm, multippeli, 4,0 H (2xCH_2); 3,82-4,20 ppm, multippeli, 1,0 H (CH); 7,04-7,43 ppm, multippeli, 10,0 H (aromaattinen H).

23a:sta valmistettiin sitten 23 synteettisesti.

Sulamispiste: (öljy)

TLC: Rf=0,84 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:4)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 2,95 ppm, dupletti, J=6,5 Hz, 4,0 H, (2xCH_2); 5,40 ppm, kvintetti, J=6,5 Hz, 1,0 H (CH); 7,01-7,44 ppm, multippeli, 10,0 H (aromaattinen H).

1,3-dibentsyylioksi-2-propanolinitraatti (24):

Lähtöaineena 1,3-dibentsyylioksi-2-propanoli.

Sulamispiste: (öljy)

TLC: Rf=0,54 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/2:5)

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,71 ppm, dupletti, J=5,1 Hz, 4,0 H (CH_2-C-CH_2); 4,55 ppm, singletti, 4,0 H (2xfenyyli-CH_2); 5,38 ppm, kvintetti, J=5,1 Hz, 1,0 H (CH); 7,32 ppm, singletti, 10,3 H (aromaattinen H).

2-difenyylimetoksietanoli-nitraatti (25):

Lähtöaineena 1-bromi-2-difenyylimetoksietaani ja hopeanitraatti (menetelmä 6).

Sulamispiste: (öljy)

TLC: Rf=0,33 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:9)

NMR($CDCl_3$): 3,60-3,83 ppm, multippeli, 2,0 H (CH_2-O-C); 4,52-4,76 ppm, multippeli, 2,0 H (CH_2-O-NO_2); 5,37 ppm, multippeli, 1,0 H (CH); 7,14-7,57 ppm, multippeli, 10,0 H (aromaattinen H).

2-(α-(4-kloorifenyyli)-4-t.butyylibentsyylioksi)-etanolinitraatti (26):

Lähtöaineena 1-bromi-2-(4-t.butyyli-4'-kloori)difenyylimetoksietaani ja hopeanitraatti (menetelmä 6).
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,64 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:5)
NMR($CDCl_3$): 1,28 ppm, singletti, 9,0 H (t.butyyli); 3,61-3,80 ppm, multippeli, 2,0 H (CH_2); 4,52-4,74 ppm, multippeli, 2,0 H (CH_2); 5,32 ppm, singletti, 1,0 H (CH): 7,05-7,42 ppm, multippeli, 8,0 H (aromaattinen H).

2-(α-(4-kloorifenyyli)-4-t.butyylibentsyyli)-1,4:3,6-dianhydroglusitolinitraatti (27):

Liuosta, jossa oli 1,6 g 1,4:3,6-dianhydroglusitoli-5-nitraattia (isosorbidi-5-mononitraattia), 1,6 g 4-t.butyyli-4'-kloori-bentshydrolia ja 0,3 g 4-tolueenisulfonihappoa 100 ml:ssa tolueenia refluksoitiin 2 h ajan Dean-Stark-laitteessa. Kun liuos oli jäähtynyt, se pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja konsentroitiin haihduttamalla. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla (piidioksidigeeli; eluentti: dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:1).
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,45 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/4:6)
NMR($CDCl_3$): 1,28 ppm, singletti, 9,0 H (t.butyyli); 3,68-4,27 ppm, multippeli, 5,0 H (2xCH_2+CH_2-isosorbidi); 4,40-4,62 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-isosorbidi); 4,87-5,10 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-isosorbidi): 5,18-5,47 ppm, multippeli, 2,0 H (CH bentshydryyli + CH-isosorbidi); 7,04-7,26 ppm, multippeli, 8,0 H (aromaattinen H).

2-difenyylimetyyli-1,4:3,6-dianhydroglusitolinitraatti (28):
Yhdisteen 27 selostuksen kanssa identtinen synteesi lähtöaineena 5 g isosorbidi-5-mononitraattia ja 5 g difenyylimetanolia.
Sulamispiste: 93-94°C
TLC: Rf=0,24 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/45:55)
NMR($CDCl_3$): 3,60-3,92 ppm, multippeli, 3,0 H (CH_2+CH-isosorbidi); 3,96-4,22 ppm, multippeli, 2,0 H (CH_2-isosorbidi); 4,40-4,60 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-isosorbidi); 4,83-5,08 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-isosorbidi): 5,13-5,38 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-isosorbidi); 5,45 ppm, singletti, 1,0 H (CH-bentshydryyli); 7,28 ppm, singletti, 10,0 H (aromaattinen H).

2-(4-kloori-α-(2-klooritien-5-yyli)bentsyyli)-1,4:3,6-dianhydroglusitolinitraatti (29):
Yhdisteen 27 selostuksen kanssa identtinen synteesi lähtöaineena 1 g isosorbidi-5-mononitraattia ja 1,4 g 4-kloori-α-(2-(5-kloori)-tienyyli)bentsyylialkoholia.
Sulamispiste: (öljy)
TLC (2-diastereomeerien seos): Rf_1=0,54; Rf_2=0,48 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/2:1)
NMR($CDCl_3$): 3,68-4,27 ppm, multippeli, 5,0 H (2xCH_2+CH-isosorbidi); 4,40-4,63 ppm, multippeli, 1,0 H (CH_2-isosorbidi); 4,88-5,14 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-isosorbidi); 5,22-5,47 ppm, multippeli, 1,0 H (CH-isosorbidi); 5,55 ppm, singletti, 1,0 H (fenyyli-CH); 6,51-6,84 ppm, multippeli, 1,9 H (CH-CH-tienyyli); 7,34 ppm, singletti, 4,0 H (fenyyli-H).

2-(2-tienyyli)-etanolinitraatti (30):
Lähtöaineena 2-(2-tienyyli)-etanoli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,68 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:5)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 3,22 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 2,0 H (tienyyli-CH_2); 4,62 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 2,0 H (CH_2-O); 6,64-7,32 ppm, multippeli, 3,0 H (tienyyli-H).

1-fenyyli-1-nitroksimetyylisyklopropaani (31):
Lähtöaineena 1-fenyyli-1-hydroksimetyylisyklopropaani.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,71 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:7)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,04 ppm, singletti, 4,0 H (-CH_2-CH_2-); 4,52 ppm, singletti, 2,0 H (CH_2-O); 7,05-7,52 ppm, multippeli, 5,0 H (aromaattinen H).

3-fenoksi-1,2-propaanidioli-dinitraatti (32):
Lähtöaineena 3-fenoksi-1,2-propaanidioli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,64 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/2:1)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 4,05-4,25 ppm, multippeli, 2,0 H (fenyyli-O-CH_2); 4,52-5,1 ppm, multippeli, 2,0 H (CH_2-O); 5,24-5,78 ppm, multippeli, 1,0 H (>CH-); 6,68-7,48 ppm, multippeli, 5,0 H (aromaattinen H).

6-asetyylioksi-1-heksanolinitraatti (33):
Eristetty 1,6-heksaanidioli-dinitraatin (43) synteesiseoksesta.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,50 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:3)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,26-1,96 ppm, multippeli, 4,0 H (-$(CH_2)_4$-); 2,04 ppm, singletti, 1,0 H (-CO-CH_3); 4,04 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 2,0 H (-CH_2-O-CO); 4,42 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 2,0 H (-CH_2-O).

1,6-dihydroksibisyklo[4,4,0]dekyyli-dinitraatti (34):
Lähtöaineena 1,6-dihydroksibisyklo[4,4,0]dekaani.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: 3 isomeerin seos, Rf_1=0,95; Rf_2=0,86; Rf_3=0,70 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:1)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 0,70-2,63 ppm, multippeli, 14,0 H (6xCH_2+ 2xCH); 4,20-5,16 ppm, multippeli, 2,0 H (CH-O).

1,4-sykloheksaanidioli-dinitraatti (35):
Lähtöaineena 1,4-sykloheksaanidioli.
Sulamispiste: 120,9-123,3°C

TLC: Rf=0,6 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/2:1)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,49-2,30 ppm, multippeli, 8,0 H (syklohek-syyli); 4,87-5,18 ppm, multippeli, 2,0 H (2x>CH-O).

1,4-di(hydroksimetyyli)-sykloheksaani-dinitraatti (36):
Lähtöaineena 1,4-di(hydroksimetyyli)-sykloheksaani.
Sulamispiste: 62,4-66,5°C
TLC: Rf=0,5 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/2:1)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 0,90-2,12 ppm, multippeli, 10,0 H (syklohek-syyli); 4,59 ppm, dupletti, J=6,0 Hz, 4,0 H (2xCH-O).

1,2-sykloheksaanidioli-dinitraatti (37):
Lähtöaineena 1,2-sykloheksaanidioli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,50 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:2)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,16-2,42 ppm, multippeli, 8,0 H (syklohek-syyli); 4,78-5,42 ppm, multippeli, 2,0 H (2x>CH_2-O).

1,5-pentaanidioli-dinitraatti (38):
Lähtöaineena 1,5-pentaanidioli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,50 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:3)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,28-2,00 ppm, multippeli, 6,0 H (-(CH_2)$_3$-); 4,46 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 4,0 H (2x-CH_2-O).

1,3-sykloheksaanidioli-dinitraatti (39):
Lähtöaineena 1,3-sykloheksaanidioli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,7 (etyyliasetaatti:petrolieetteri 60-80/1:3)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,18-2,60 ppm, multippeli, 8,0 H (syklohek-syyli); 4,52-5,42 ppm, multippeli, 2,0 H (2x>CH_2-O).

2-hydroksi-1-sykloheksanolinitraatti (40):
Lähtöaineena 1,2-sykloheksaanidioli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,48 (etyyliasetaatti:petrolieetteri 60-80/1:3)

^{1}H-MR($CDCl_3$): 0,78-2,58 ppm, multippeli, 8,0 H (sykloheksyyli); 3,18-3,88 ppm, multippeli, 1,0 H (>C-OH); 4,40-5,18 ppm, multippeli, 1,0 H (>CH-O).

2-etyyli-2-n.butyyli-1,3-propaanidioli-dinitraatti (41):
Lähtöaineena 3,3-di(hydroksimetyyli)heptaani,
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,33 (petrolieetteri 60-80);
Rf=0,75 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:9)
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 0,68-1,68 ppm, multippeli, 14,0 H ($H_3C-CH_2-C-(CH_2)_3-CH_3$); 4,29 ppm, singletti, 4,0 H ($2xCH_2-O$).

1,12-dodekaanidioli-dinitraatti (42):
Lähtöaineena 1,12-dodekaanidioli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,30 (petrolieetteri 60-80);
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,10-2,07 ppm, multippeli, 20,0 H ($C-(CH_2)_{10}-C$); 4,04 ppm, tripletti, J=6,2 Hz, 4,0 H ($2xCH_2-O$).

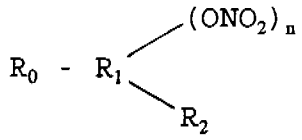
1,6-heksaanidioli-dinitraatti (43):
Lähtöaineena 1,6-heksaanidioli.
Sulamispiste: (öljy)
TLC: Rf=0,41 (dietyylieetteri:petrolieetteri 60-80/1:3);
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 1,27-2,07 ppm, multippeli, 8,0 H ($-(CH_2)_4-$); 4,44 ppm, tripletti, J=6,3 Hz, 4,0 H ($2x-CH_2-O$).

Taulukko I

Testattu yhdiste	EC_{50} (moolinen)
Glyseryyli-trinitraatti	$7,3 \times 10^{-9}$
Isosorbidi-dinitraatti	$5,6 \times 10^{-7}$
1.	$1,2 \times 10^{-7}$
9.	$4,2 \times 10^{-9}$
10.	$1,3 \times 10^{-8}$
11.	$4,6 \times 10^{-9}$
12.	$7,8 \times 10^{-8}$
23.	$4,0 \times 10^{-7}$
25.	$2,5 \times 10^{-7}$
28.	$2,0 \times 10^{-7}$
37.	$3,0 \times 10^{-6}$
38.	$3,5 \times 10^{-8}$
43.	$1,9 \times 10^{-8}$

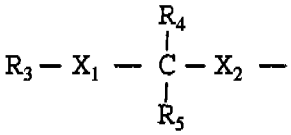
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä relaksoivan vaikutuksen omaavan, varsinkin sydän- ja verisuonitautien hoitoon soveltuvan nitraattiesterin, jonka kaava on



(1)

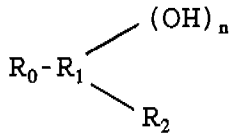
jossa R_0 esittää H:ta, OH:ta, joka voi olla esteröitynyt substituoimattoman alifaattisen karboksyylihapon kanssa, tai kaavan



(2)

mukaista ryhmää, jossa jälkimmäisessä kaavassa
R_3 esittää substituoitua tai substituoimatonta (hetero)aromaattista ryhmää, joka on fenyyli, tienyyli tai naftyyli ja jossa substituenttina voi olla halogeeni, joka on F, Cl tai Br, suora- tai haaraketjuinen C_1-C_4-alkyyli, suora- tai haaraketjuinen C_1-C_4-alkoksi, nitro tai nitroksisubstituoitu C_1-C_4-alkyyli.
R_4 esittää H:ta, suoraketjuista tai haarautunutta C_1-C_4-alkyyliä tai substituoitua tai substituoimatonta (hetero)aromaattista ryhmää, joka on fenyyli, tienyyli tai pyridyyli ja jossa substituenttina voi olla halogeeni, joka on F, Cl tai Br, tai suora- tai haaraketjuinen C_1-C_4-alkyyli.
R_5 esittää H:ta tai suoraketjuista tai haarautunutta C_1-C_4-alkyyliä,
X_1 esittää yksinkertaista sidosta tai happea,
X_2 esittää yksinkertaista sidosta tai happea,
R_1 esittää suoraa tai haarautunutta alkyleeniä, jossa on 1-8 hiiliatomia suorassa ketjussa, sykloalkyleeniä, jossa on 3-7 hiiliatomia, bisykloalkyleeniä, jossa on 5-12 hiiliatomia, 2,6-dioksabisyklo(3,3,0)oktyleeniä tai mono- tai di-C_1-C_8-alkyylisubstituoitua C_3-C_7-sykloalkyleeniä,

R_2 esittää H:ta, suoraa tai haarautunutta C_1-C_4-alkyyliä, bentsyyliä, 2-klorotioksanteeni-10-yyliä, dibentsosykloheptanyyliä tai dibentsosykloheptenyyliä ja
n on 1 tai 2, jolloin R_1 ei voi olla suora- tai haaraketjuinen alkyleeni, sykloalkyleeni, bisykloalkyleeni tai 2,6-dioksabisyklo(3,3,0)oktaani, kun R_0 on H ja R_2 on H tai suora- tai haaraketjuinen alkyyli, tai
tällaisesta esteristä johdetun suolan valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että alkoholille, jonka kaava on



jossa R_0, R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, suoritetaan nitraus.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että alkoholia lisätään progressiivisesti absoluuttiseen typpihappoon tai seokseen, jossa on yhtä suuret tilavuudet typpihappoa ja rikkihappoa ja mukana on pieni määrä ureaa alhaisessa lämpötilassa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että menetelmällä valmistetaan
2-fenyylietanolinitraatti
3-fenyyli-1-propanolinitraatti
4-fenyyli-1-butanolinitraatti
2-(4-metyylifenyyli)etanolinitraatti
2-(2-nitrofenyyli)etanolinitraatti
3-(4-metoksifenyyli)-1-propanolinitraatti
2-fenyyli-2-metyyli-1-propanolinitraatti
2-(4-klorofenyyli)-2-metyyli-1-propanolinitraatti
2-(1-naftyyli)etanolinitraatti
2-(2-naftyyli)-1,3-propaanidiolidinitraatti
1,4-bis(2-nitroksietyyli)bentseeni
1,4-bis(2-nitroksietyyli)-2,3,5,6-tetrametyylibentseeni
2,2-difenyyli-1-etanolinitraatti

3,3-difenyyli-1-propanolinitraatti
1,1-difenyyli-2-propanolinitraatti
4,4-di-(4-fluorofenyyli)-2-butanolinitraatti
2-(5H-dibentso[a, d]sykloheptееni-5-yyli)etanolinitraatti
2-(2-klorotioksanteeni-10-yyli)etanolinitraatti
10,11-dihydro-5H-dibentso[a, d]sykloheptееni-5-yyli-metanolinitraatti
2-difenyylimetyyli-1,3-propaanidiolidinitraatti
3-fenyyli-3-(4-pyridyyli)-1-propanolinitraatti-4-metyylibentseenisulfonaatti
2-(3-tienyyli)etanolinitraatti
1,3-difenyyli-2-propanolinitraatti
1,3-dibentsyylioksi-2-propanolinitraatti
2-difenyylimetoksietanolinitraatti
2-(α-(4-klorofenyyli)-4-t.butyylibentsyylioksi)etanolinitraatti
2-(α-(4-klorofenyyli)-4-t.butyylibentsyyli)-1,4:3,6-dianhydroglusitolinitraatti
2-difenyylimetyyli-1,4:3,6-dianhydroglusitolinitraatti
2-(4-kloro-α-(2-kloro-5-tienyyli)bentsyyli-1,4:3,6-dianhydroglusitolinitraatti
2-(2-tienyyli)etanolinitraatti
1-fenyyli-1-nitroksimetyylisyklopropaani
3-fenoksi-1,2-propaanidiolidinitraatti
6-asetyylioksi-1-heksanolinitraatti
1,6-dihydroksibisyklo[4,4,0]dekyylidinitraatti
1,4-sykloheksaanidiolidinitraatti
1,4-di(hydroksimetyyli)sykloheksaanidinitraatti
1,3-sykloheksaanidiolidinitraatti
2-hydroksi-1-sykloheksanolinitraatti tai
1,12-dodekaanidiolidinitraatti
tai näiden suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sydän- ja verisuonitautien hoitoon soveltuvan nitraattiesterin valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että valmistetaan

1,2-sykloheksaanidiolidinitraatti
1,5-pentaanidiolidinitraatti tai
1,6-heksaanidiolidinitraatti
tai näiden suola.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**

Patentti- ja innovaatiolinja

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
894349	C07C 203/04 y.m.
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO

Patenttivirastojen julkaisut
FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:

☐ jatkuu kääntöpuolella

Muu aineisto

☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	US-A 2139364 (52-5)	
X	US-A 2294849 (260-467)	
X	US-A 2302324 (260-467)	
X	US-A 2683164 (260-467)	
X	US-A 2742492 (260-467)	
X	US-A 3251739 (424-298)	
X	US-A 3301891 (260-466)	
X	US-A 3409620 (260-248.5)	
X	US-A 3470231 (C07c 77/02)	

☐ jatkuu kääntöpuolella

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	Tutkija
	Eira Ylöhamme

TUTKITTU AINEISTO (jatkoa etusivulta)

MUU AINEISTO (jatkoa etusivulta)

VIITEJULKAISUT (jatkoa etusivulta)		
X	US-A 4336408	(C07C 31/22)
X	US-A 4417903	(C10L 1/22)
X	US-A 4479905	(C07C 77/02)
X	EP-A 34461	(C07C 93/06)
X	EP-A 116944	(A61K 31/21)
X	GB-pat. 713329	(Class 2(3))
X	FR-pat 6487M	(A61k // C07c)
X	The Merck Index, 9th ed., s. 686, 853, 858-859, 1012.	
X	Chemical Abstracts, vol. 85, 1976, 45905 v.	
X	The Journal of Organic Chemistry, vol. 41, no 16, 1976, s. 2782-2783.	
X	Synthesis, 1978, no 6, s. 452-453.	