

6/21/90
0363M

13557

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

K I V O N A T

-56376-

Eljárás ⁰¹ Metilén-difoszfonsav-származékok és az azokat hatóanyagként
tartalmazó gyulladásgátló szerek előállítása.

TORAY INDUSTRIES, INC, Tokió, JP

A bejelentés napja: 1990. 08. 17. /PCT/JP90/01051/

Elsőbbsége: 1989. 08. 18. /1/213284/ JP

"nemzetközi bejelentés napja"

A nemzetközi közzététel száma: WO91/02737

A találmány tárgyát metilén-difoszfonsav-származékok
és ezek előállítása képezi.

A találmány szerint az /I/ általános képletű vegyületeket állítják elő, a képletben

R^1 farmakológiailag elfogadható kation, hidrogénatom vagy
1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, e-
mellett az R^1 csoportok azonosak vagy különbözőek,

X $-CH_2-$ vagy $-S/CH_2/n-$ csoport, amelyben $n =$ zéró vagy 1-4
egész szám, és

R^2 egy /a/ vagy /b/ általános képletű csoport, amelyekben R^3
1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, e-
mellett az R^3 csoportok azonosak vagy különbözőek és R^4
1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport,
emellett az R^4 csoportok azonosak vagy különbözőek.

A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyulladásgátló, reumaellenes és csontritkulás elleni gyógyszerkészítmények, valamint ezek előállítása.



6721/90

0363M

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10557

H

GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi Ügyvédi Nyitaközösség
Mészáros Enikő
szabadalmi ügyvivő

-56376-

NS205 C07F 9/38
C07F 9/40
A61K 31/66

Eljárás

Metilén-difoszfonsav-származékok és az azokat hatóanyagként tartalmazó gyulladásgátló szerek

TORAY INDUSTRIES, INC, Tokió, JP

Feltalálók: KAWABE Norio, Shiga, JP

TAKANISHI Keijiro, Kanagawa, JP

MATSUMOTO Shu, Kanagawa, JP

A bejelentés napja: 1990. 08. 17. /PCT/JP90/01051/

Elsőbbsége: 1989. 08. 18. /1/213284/ JP

A nemzetközi közzététel száma: WO91/02737

A találmány tárgyát metilén-difoszfonsav-származékok képezik, amelyek mint gyulladásgátló és reumaellenes gyógyszerek használhatók.

A SHO 59-42395 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentés ismerteti egy vegyületet, amely hasonló a jelen találmány szerinti /I/ általános képletű vegyülethez, feltéve, hogy X kénatom és R^2 nem szubsztituált fenilcsoport vagy fenilcsoport egy vagy több halogén-, nitro-, rövidszénláncu alkil-, rövidszénláncu alkoxi-, trifluor-metil-, amino-, karboxi- vagy alkoxi-karbonilcsoport szubsztituenssel. Ezt a vegyületet azonban nem tartják kielégítő gyulladásgátló hatásúnak. Mint gyulladásgátló és arthritis elleni szerek más difoszfonsav-szerkezetű vegyületek is ismeretesek, így például az SHO-58-174395 és 58-174394 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentés szerintiek. Az SHO 60-174792 számú nyilvánosságra hozott japán

szabadalmi bejelentés ismerteti továbbá azt, hogy az 1-szubstitúált, amino-1-szubstitúált tioalkil-metilén-difoszfonsav is hatásos mint reumaellenes gyógyszer. Végeztek továbbá klinikai kísérleteket a dinátrium-/1-hidroxietilidén/-biszfoszfonáttal, mint a csontritkulás /osteoporosis/ kezelésére alkalmas szerrel. Így a metilén-difoszfonsav szerkezetű vegyületeket különböző vizsgálatoknak vetették alá mint gyulladásgátló gyógyszereket vagy a kalcium-anyagcsere zavarainak kezelésére alkalmas szereket, de ezek további tökéletesítése kívánatos.

Másrészt, alapos vizsgálatnak vetették alá a cikloxi-genáz- és/vagy lipoxigenáz-inhibitorokat, mint új, nem-szteroidos gyulladásgátló gyógyszereket. Speciális figyelmet szenteltek elsősorban a 2,6-di/terc-butyl/-fenol szerkezetnek, mint kettős inhibitornak vagy az 5-lipoxigenáz inhibitorának. Így például az SHO 61-257967, 63-115859 és 63-115960 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésekben ismertették a 3-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxibenzilidén]-1-metoxipirrolidon-2-ont stb.; az SHO 63-130570 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésben a 3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxicinnamamidokat; az SHO 63-24498 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésben a 3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxisztírol-származékokat; az SHO 63-310821 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésben a 3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxifeniltioétert, mint szubsztituált fenolos tioétert; és az SHO-63-310820 számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentésben a 3-[3,5-bisz/terc-butyl/-4-hidroxifeniltio]-propanil-pirrolidint. Ezeknek a vegyületeknek azonban gyenge a gyulladásgátló hatása vagy in vivo nem hatások, és ezért gyakorlati alkalmazásuk alig jön számításba.

A feltalálók a nem-szteroidos gyulladásgátló gyógyszerek kifejlesztésére alkalmas 5-lipoxigenáz inhibitorokat az arachidonát-sorban találták meg, és egyidejűleg kutatásokat végeztek a difoszfonsavval, mint a csont-anyagcsere zavarainak kezelésére alkalmas szerrel. Így azt találták, hogy a difoszfonsavhoz kapcsolt antioxidáns szerkezettel olyan hatást érnek el, ami nem található a csont-anyagcsere zavarait kísérő gyulladás kezelésére használt hagyományos gyógyszerekben.

A találmány célja új vegyületek előállítása, amelyek mint kiváló gyulladásgátló hatású gyógyszerek alkalmazhatók.

A találmány tárgyát az /I/ általános képletű metilén-difoszfonsav-származékok képezik - a képletben

- R^1 farmakológiailag elfogadható kation, hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett a képletben az R^1 csoportok azonosak vagy különbözőek,
- X $-CH_2-$ vagy $-S/CH_2/n-$ csoport, amelyben $n=$ zéró, vagy 1-4 egész szám, és
- R^2 egy /a/ vagy /b/ általános képletű csoport, amelyekben R^3 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport és R^4 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett R^3 és R^4 azonos vagy különböző jelentésűek -,

továbbá eljárás a fenti vegyületek előállítására, a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyulladásgátló szerek és eljárás ezeknek a szereknek az előállítására.

A találmány legelőnyösebb kiviteli módja szerint, ha R^1 farmakológiailag elfogadható kation, akkor ez fémkation, ammónium-, amin- vagy kvaterner ammóniumkation, előnyösen elsősorban fémkation, így az alkálifémekből, például a lítiumból, nátriumból és káliumból vagy az alkáliföldfémekből, például a magnéziumból és kalciumból származó kation. Természetesen a találmány tárgykörébe tartoznak más fémek kationjai is, így például az alumínium-, cink- és vaskation. Fentiek közül természetesen előnyösek a nátrium-, kálium- és ammóniumkationok. R^1 csoportként a kationok lehetnek azonosak vagy különbözőek, és lehetnek a kationok és hidrogén keverékei, így például a monokationos sók, dikationos sók és trikationos sók ugyancsak a találmány tárgyához tartoznak.

R^1 csoportként előnyös a hidrogénatom, nátrium- és ammóniumkation. Az /I/ általános képletű metilén-difoszfonsav-származékoknál előnyös ha mind a négy R^1 hidrogénatom, ha

kettő hidrogénatom és kettő kation vagy mind a négy kation. Kiváltképpen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben mind a négy R^1 hidrogénatom vagy két R^1 hidrogénatom és a másik két R^1 nátriumkation vagy két R^1 hidrogénatom és a másik két R^1 ammóniumkation.

A találmány szerint R^3 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport és mint ilyen lehet metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, szek-butyl-, terc-butyl- vagy pentilcsoport.

A találmány szerinti vegyületeket a csatolt rajz szerinti reakcióegyenleten bemutatott eljárással állítjuk elő, a képletekben R^1 rövidszénláncu alkilcsoport, M nátrium-, kálium- vagy lítiumatom és X és R^2 a fentiekben megadott jelentésűek.

A kiindulási anyag amit alkalmazunk, a metilén-difoszfonsav rövidszénláncu alkil-észtere /A/ és a megfelelő alkálifém-származék /B/, amit úgy állítunk elő, hogy a vegyületet alkálifémet bevezető szerrel, így nátrium-hidriddel megfelelő oldószerben, így tetrahidrofuránban reagáltatjuk. A reakciót -70 és 50°C közötti hőmérsékleten végezzük. Az így kapott /B/ általános képletű alkálifém-származékban az M fématomot egy $-X-R^2$ csoporttal helyettesítjük.

Ezt a helyettesítést úgy végezzük, hogy a /B/ általános képletű alkálifém-származékot az alkálifém-származék készítéséhez használt oldószerrel azonos oldószerben egy halogén- CH_2R^2 általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

Ha X jelentése kénatom, akkor a /B/ általános képletű alkálifém-származékot előnyösen egy $R^2\text{-S-S-}R^2$ általános képletű diszulfiddal reagáltatjuk. A reakcióhőmérséklet és a reakcióidő az alkalmazott reagenstől függően igen változó. A reakcióhőmérséklet -70 és 50°C között van, míg a reakcióidő 2-3 órától több napig tart.

A bevezetett R^2 csoport egy fenolos hidroxicsoporthal rendelkezik, amely reaktív szubsztituens csoport, és így ezt a szubsztituens csoportot előzetesen előnyösen egy könnyen eltávolítható reagenssel, így például egy szililező szerrel, acilező szerrel vagy éterező szerrel megvédjük. Ugy is

eljárhatunk, hogy a fenolos hidroxicsoportnak megfelelő további mennyiségű, alkálifémet bevezető szert adunk a vegyülethez.

Egy /I'/ általános képletű vegyületből, amelyben $R^{1'}$ alkilcsoport, egy /I/ általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 hidrogénatom, hidrolizissal állítunk elő. A hidrolizist úgy végezzük, hogy az észtert - a vegyülettől függően - 2-3 óra - 24 óra időtartamig sósavval reagáltatjuk. A hidrolizist úgy is elvégezhetjük, hogy az észtert általában szobahőmérsékleten trimetil-szilil-bromiddal kezeljük.

Ahhoz, hogy a találmány szerinti vegyületeket ipari méretekben gazdaságosan állítsuk elő, kiváltképpen előnyös, ha a fenolos hidroxicsoportot szililező szerrel, így trimetil-szilil-kloriddal vagy terc-butil-metil-szilil-kloriddal védjük meg. Így például, ha a metilén-difoszfonsav rövid-szénláncu alkil-észterének alkálifém-származékát /B/ egy $R^2-S-S-R^2$ általános képletű diszulfiddal reagáltatunk, akkor a [3,5-di/terc-butil/-4-trimetil-sziloxi-fenil]-diszulfid a 3,5-[di/terc-butil/-4-hidroxi-fenil]-diszulfidnál kisebb alkálifém-felhasználást és kevesebb komplex reakciót eredményez, ami a tisztítást megkönnyíti. Az észter hidrolizisének is, ha a fenolos hidroxicsoport egy trialkil-szililcsoporttal, így trimetil-szililcsoporttal védett, akkor a trimetil-szilil-bromid hidrolizáló reagens mennyisége csökken, ami gazdaságilag előnyös. A fenti okokból a találmány szerinti vegyületek előállításánál előnyös, ha trialkil-szililcsoporttal védett fenolcsoportot alkalmazunk.

Izolálás után az így kapott savat bármely ismert módszerrel sóvá alakítjuk.

A találmány szerint előállított vegyületek kifejezetten gyulladásgátló hatásuk, lázcsillapító hatásuk, fájdalomcsillapító hatásuk vagy az arthritis és osteoporosis következtében fellépő csontrendellenességekre előnyös hatást gyakorolnak. Ezért a vegyületek mint gyulladásgátló szerek, lázcsillapító szerek, fájdalomcsillapító szerek, reumaellenes szerek, arthritis és osteoporosis elleni szerek használhatók.

A vegyületeket a fenti célokra közvetlenül vagy gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal vagy töltőanyagokkal keverve mint gyógyszerkészítményeket használjuk. A szerek beadását végezhetjük orálisan, tabletták, kapszulák, porok, granulátumok vagy pirulák alakjában, nem-orálisan injekciókban vagy szirup, kenőcs vagy kup alakjában. A dózis függ a beadott anyagtól, a beadás módjától és a szimptomáktól, de általában körülbelül 100 mg-5 g, előnyösen 100 mg - 2 g naponta felnőtteknél, és ezt a mennyiséget 2-4 dózisban orálisan vagy nem-orálisan adjuk be.

A találmány szerinti vegyületeket és azok előállítási módját a példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy a találmány oltalmi körét ezekre korlátoznánk.

1. példa

Tetraetil-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-metilén-difoszfónát /az /I/ általános képletben $R^1 = C_2H_5$, $X = S$ és R^2 a /d/ képletű csoport/

0,752 g nátrium-hidridet /60%-os ásványolajos diszperzió/ argonatmoszférában 2x5 ml vízmentes hexánnal mosunk, 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendáljuk, a szuszpenziót jégfürdőben lehütjük, majd 2,34 ml tetraetil-metilén-difoszfónátot adunk hozzá. Miután a hidrogénfejlődés megszűnt, az elegyet szobahőmérsékleten, 30 percig keverjük. Ezután a keveréket jégfürdőben lehütjük és 15 ml tetrahidrofuránban oldott 5,81 g 3,5-di/terc-butyl/-4-trimetil-sziloxi-fenil-diszulfidot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 3 órán át visszafolyatással forraljuk. Ezután a keverékhez 20 ml ln sósavat adunk és 30 percig erőlyesen keverjük. A szerves fázist és a vizes fázist szétválasztjuk, és a vizes fázist 3x40 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott visszamaradó nyersterméket kovasavgélen kromatografálva tisztítjuk /160 g kovasavgél, a kifejlesztő oldószer 4% izopropanol /96% etil-acetát/. Így 3,88 g /76%/ cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában. A vegyület fokozatosan szín-

telen szilárd anyaggá kristályosodik, olvadáspontja 86-86,5°C.

MMR-spektrum /CDCl₃, ppm/:

δ 1,33 /12H, t, J=7,3 Hz/, 1,40 /18H, s/, 3,30 /1H, t,
J=22Hz/, 4,23 /8H, m/, 7,52 /2H, s/.

IR - spektrum /folyékony film, cm⁻¹/:

3450, 2914, 1576, 1412, 1367, 1245, 1021, 690.

Elemi összetétel a C₂₃H₄₂O₇SP₂ képletre:

számított: C 52,66, H 8,07%,

talált: 52,48, 8,23%.

2. példa

[3,5-di/terc-butil/-4-hidroxi-fenil-tio]-metilén-difoszonsav
/az /I/ általános képletben R¹=H, X=S és R² a /d/ képletű csoport/

Az 1. példa szerint előállított 2,78 g tetraetil-[3,5-di/terc-butil/-4-hidroxi-fenil-tio]-metilén-difoszfonátot argonatmoszférában 25 ml vízmentes széntetrakloridban feloldunk, és az oldathoz szobahőmérsékleten 5,5 ml trimetil-szilil-bromidot adunk. A reakcióelegyet 72 órán át szobahőmérsékleten keverjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vákuumban 30 percig állni hagyjuk, majd 15 ml metanolt adunk hozzá és az oldószert ledesztilláljuk. Így 1,80 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen szilárd anyag formájában, olvadáspontja bomlás közben 212-213°C.

MMR-spektrum /D₂O, ppm/:

δ 1,38 /18H, s/, 3,19 /1H, t, J=20,75Hz/, 7,59 /2H, s/.

Tömegspektrum /FAB-MS/: m/z = 413 /M+H/.

Elemi összetétel a C₁₅H₂₆O₇SP₂ képletre:

számított: C 43,69, H 6,36%,

talált: 43,60, 6,42%.

3. példa

Tetraetil-2-[3,5-di/terc-butil/-4-hidroxi-fenil]-etilidén-1,1-difoszfonát /az /I/ általános képletben R¹=C₂H₅, X=CH₂ és R² a /d/ képletű csoport/

Az 1. példában leírtakhoz hasonlóan 1,2 g nátrium-

-hidridet /60%-os ásványolajos diszperzió/ 5 ml vizmentes hexánal mosunk, és vizmentes tetrahidrofuránt adunk hozzá. A nátrium-hidrid vizmentes tetrahidrofurános szuszpenziójához jeges hűtés közben 3,74 ml tetraetil-metilén-difoszfónátot adunk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd -78°C -ra lehűtjük. A reakciókeverékhez 10 ml tetrahidrofuránban oldott 3,90 g 4-klór-metil-2,6-di/terc-butyl/-fenolt adunk, és az elegy hőmérsékletét 3 óra alatt, keverés közben 0°C -ra emeljük. Ezután 35 ml 1n sósavat adunk a keverékhez, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist 3x40 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és az így kapott nyersterméket kovasavgél-oszlopon kromatográfiával tisztítjuk /200 g kovasavgél, a kifejlesztő oldószert 4% izopropanol/96% etil-acetát/. Így 5,93 g /78%/ olajos, cím szerinti vegyületet kapunk.

MMR-spektrum / CDCl_3 , ppm/:

δ 1,26 /12H, t, $J=7,3\text{Hz}$ /, 1,43 /18H, s/, 2,62 /1H, tt, $J=23,9\text{Hz}$, $J=4,4\text{Hz}$ /, 3,17 /2H, dt, $J=4,8\text{Hz}$, $J=17,6\text{Hz}$ /, 4,10 /8H, m/ 5,08 /1H, s/, 7,08 /2H, s/.

IR-spektrum /folyékony film, cm^{-1} /:

3646, 3318, 2964, 1738, 1479, 1437, 1394, 1367, 1251, 1029, 754.

Elemi összetétel a $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{P}_2$ képletre:

számított: C 56,90, H 8,76%,

talált: 57,14, 8,66%.

4. példa

2-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil]-etilidén-1,1-difoszfonsav
/az /I/ általános képletben $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{CH}_2$ és R^2 a /d/ képletű csoport/

A 3. példa szerint előállított 2,88 g tetraetil-2-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil]-etilidén-1,1-difoszfónátot 25 ml vizmentes széntetrakloridban feloldunk, és az oldathoz 5,9 ml trimetil-szilil-bromidot adunk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 72 órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott maradékot 30 percig vákuumban állni hagyjuk, 15 ml metanolt adunk hozzá, és az oldó-

szert ledesztilláljuk, így szintelen szilárd anyagot kapunk. A szilárd terméket etil-acetát/hexán /1:5/ oldószerkeverékkel mossuk, így 1,62 g cím szerinti vegyületet kapunk, olvadáspontja 177-178°C.

MMR-spektrum /aceton-d₆, ppm/:

δ 1,40 /18H, s/, 2,44 /1H, tt, J=23,93 Hz, J=4,39Hz/,
3,15 /2H, ld, J=17,58Hz, J=4,88Hz/, 7,17 /2H, s/.

IR-spektrum /KBr, cm⁻¹/:

3624, 2960, 1437, 1036, 1004, 928.

Tömegspektrum /FAB-MS/: m/z=395 /M+H/.

Elemi összetétel a C₁₆H₂₈O₇P₂ képletre:

számított: C 48,73, H 7,41%,

talált: 48,79, 7,48%.

5. példa

Tetraizopropil-2-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil]-etilidén-1,1-difoszfónát /az /I/ általános képletben R¹=izopropil, X=CH₂ és R² a /d/ képletű csoport/

A 3. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy tetraetil-metilén-difoszfónát helyett tetraizopropil-metilén-difoszfónátot használunk.

1,6 g nátrium-hidrodet /60%-os ásványolajos emulzió/ 5,20 g 4-klór-metil-2,6-di/terc-butyl/-fenolt és 6,61 ml tetraizopropil-metilén-difoszfónátot használva, 8,8 g /78,6%/ olajos cím szerinti vegyületet kapunk.

MMR-spektrum /CDCl₃, ppm/:

δ 1,43 /18H, s/, 1,75 /24H, d, J=63Hz/, 2,58 /1H, tt,
J= 23,9Hz, J=4,4Hz/, 3,14 /2H, dt, J=4,8Hz, J=17,6Hz/,
4,73 /4H, m/, 5,05 /1H, s/, 7,06 /2H, s/.

Elemi összetétel a C₂₈H₅₂O₇P₂ képletre:

számított: C 59,77, H 9,33%,

talált: 59,73, 9,30%.

6. példa

Tetraetil-[3,5-di/terc-butyl/-4-trimetil-sziloxi-fenil-tio]-metilén-difoszfónát /az /I/ általános képletben R¹=C₂H₅, X=S és R² a /c/ képletű csoport/

1,68 g nátrium-hidridet /60%-os ásványolajos diszperzió/ argonatmoszférában 60 ml vizmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz keverés közben 5 ml vizmentes tetrahidrofuránban 4,74 ml tetraetil-metilén-difoszfónátot csepegtetünk. A hidrogénfejlődés megszűnése után 15 ml vizmentes tetrahidrofuránban oldott 12,38 g 3,5-di/terc-butil/-4-trimetil-sziloxi-fenil-diszulfidot adunk a reakciókeverékhez. A keveréket 5 órán át visszafolyatással forraljuk, majd 0°C-ra lehűtjük, jeges vízbe öntjük és 3x90 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomsáon ledesztilláljuk, és az így kapott nyersterméket kovasavgél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk /45 g kovasavgél, a kifejlesztő oldószer etil-acetát/izopropanol 100:1-9/, így 7,0 g /61,7%/ cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olaj alakjában.

MMR-spektrum /CDCl₃, ppm/:

δ 0,40 /9H, s/, 1,39 /12H, t, J=7,0Hz/, 1,46 /18H, s/,
3,36 /1H, t, J=21,6Hz/, 4,29 /8H, m/, 7,58 /2H, s/.

Elemi összetétel a C₂₆H₅₀O₇SP₂ képletre:

számított: C 52,33, H 8,44%,
talált: 52,21, 8,40%.

7. példa

[3,5-di/terc-butil/-4-hidroxi-fenil-tio]-metilén-difoszfonsav
/az /I/ általános képletben R¹=H, X=S és R² a /d/ képletű csoport/

A 6. példa szerint előállított 6,0 g tetraetil-[3,5-di/terc-butil/-4-trimetil-sziloxi-fenil-tio]-metilén-difoszfónátot argonatmoszférában 50 ml vizmentes széntetrakloridban feloldunk, és az oldathoz szobahőmérsékleten 7,8 ml trimetil-szililbromidot adunk. A reakcióelegyet 72 órán át szobahőmérsékleten keverjük, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot szobahőmérsékleten vákuumban 30 percig állni hagyjuk, majd 30 ml metanolt adunk hozzá, és az oldószert ledesztilláljuk. Így 2,88 g cím szerinti vegyületet kapunk szintelen szilárd anyag alakjában, olvadáspontja 212-213°C.

Ennek a vegyületnek a fizikai jellemzői azonosak a 2.

példa szerint előállított vegyületével.

8. példa

Dinátrium-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-metilén-difoszfonát /az /I/ általános képletben két R^1 jelentése hidrogén-atom és a másik kettőé nátrium, $X=S$ és R^2 a /d/ képletű csoport/

5,009 g [3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-metilén-difoszfonátot 250 ml desztillált vízben szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz lassan 47,92 ml 0,507n vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot csepegtetünk. A becsepegtetés elvégzése után a keveréket jégen lehütjük és szűrőpapíron megsűrjük. A szűrletet rotációs bepárlóban bepároljuk. Az így kapott port 50 ml vízben feloldjuk, majd acetonos szárazjég-fürdőben kifagyasztjuk. A terméket vákuumban /0,13-0,67 mbar/ liofilizáljuk, így 4,99 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér por alakjában.

MMR-spektrum /D₂O, ppm/:

δ 1,40 /18H, s/, 3,05 /1H, t, J=19,53Hz/, 4,76 /s/,
7,60 /2H, s/.

Elemi összetétel a $C_{15}H_{24}O_7SPNa_2 \cdot 4H_2O$ képletre:

számított: C 34,09, H 6,11%,

talált: 34,08, 6,05%.

9. példa

Tetraetil-/3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil-tio/-metilén-difoszfonát /az /I/ általános képletben $R^1=C_2H_5$, $X=S$ és R^2 egy /e/ képletű csoport/

Az 1. példában leirtakhoz hasonló módon 0,66 g nátrium-hidridet /60%-os ásványolajos diszperzió/ 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 1,37 ml tetraetil-metilén-difoszfonátot adunk, majd 14 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldott 7,95 g 3,5-dimetil-4-trimetil-sziloxi-fenil-diszulfidot adunk a keverékhez.

A reakciókeveréket az 1. példában leirtakhoz hasonlóan kezeljük, és kovasavgél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Így 1,11 g /46%/ cím szerinti vegyületet kapunk mint olajos terméket.

MMR-spektrum /CDCl₃, ppm/:

δ 1,26 /12H, t, J=7,2Hz/, 2,19 /6H, s/, 3,29 /1H, t, J=23Hz/,
4,22 /8H, m/, 7,20 /1H, s/, 7,23 /2H, s/.

Elemi összetétel a C₁₇H₃₀O₇SP₂ képletre:

számított: C 46,36, H 6,87%,

talált: 46,51, 6,93%.

10. példa

/3,5-Dimetil-4-hidroxi-fenil-tio/-metilén-difoszfónát /az /I/
általános képletben R¹=H, X=S és R² egy /e/ képletű csoport/

A 9. példa szerint előállított 0,726 g tetraetil-
-/3,5-dimetil-4-hidroxi-fenil-tio/-metilén-difoszfónátot a 2.
példában leírtakhoz hasonló módon 1,15 ml vízmentes széntetra-
kloridban feloldjuk, és 0,22 ml trimetil-szilil-bromiddal rea-
gáltatjuk. A reakciókeveréket a 2. példa szerint kezelve, 0,21 g
cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd termék alakjában,
olvadáspontja 238-239°C.

MMR-spektrum /CD₃OD, ppm/:

δ 2,18 /6H, s/, 3,07 /1H, t, J=23Hz/, 4,88 /5H, s/,
7,30 /2H, s/.

Elemi összetétel a C₉H₁₄O₇SP₂ képletre:

számított: C 32,93, H 4,30%,

talált: 32,81, 4,43%.

11. példa

Tetraetil-/3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil-tio/-metilén-difosz-
fónát /az /I/ általános képletben R¹=C₂H₅, X=S és R² az /f/
képletű csoport/

Az 1. példában leírtakhoz hasonló módon 2,64 g ná-
trium-hidridet /60%-os ásványolajos diszperzió/ 90 ml vízmentes
tetrahidrofuránban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 15 ml
vízmentes tetrahidrofuránban 7,11 ml tetraetil-metilén-difoszfo-
nátot adunk. Ezután a reakciókeverékhez adjuk 16,92 g 3,5-di-
izopropil-4-trimetil-sziloxi-fenil-diszulfid 15 ml vízmentes tet-
rahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 5 órán át

viSSzafolyatással forraljuk, a szokásos módon kezeljük és kova-savgél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Így 5,0 g cím szerinti vegyületet kapunk halványsárga olajos termék alakjában.

MMR-spektrum /CDCl₃, ppm/:

δ 1,24 /12H, d, J=6,8Hz/, 1,34 /12H, t, J=7,3Hz/, 1,37 /6H, t, J=6,8Hz/, 3,12-3,22 /2H, m/, 3,28 /1H, t, J=22Hz/, 4,17-4,32 /8H, m/, 5,43 /1H, s/, 7,35 /2H, s/.

IR-spektrum /folyékony film, cm⁻¹/:

3290, 2968, 2936, 2872, 1464, 1441, 1392, 1367, 1255, 1203, 1160, 1098, 1021, 975.

Elemi összetétel a C₂₁H₃₈O₇SP₂ képletre:

számított: C 50,80, H 7,71%,
talált: 50,66, 7,80%.

12. példa

/3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil-tio/-metilén-difoszfonasav /az /I/ általános képletben R¹=H, X=S és R² az /f/ képletű csoport/

A 11. példa szerint előállított 2,50 g tetraetil-/3,5-diizopropil-4-hidroxi-fenil-tio/-metilén-difoszfonátot a 7. példa szerint 30 ml széntetrakloridban 6,12 g trimetil-szilil-bromiddal reagáltatunk és a reakciókeveréket hasonló utókezelésnek vetjük alá. Így 0,87 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér por alakjában, olvadáspontja 206-207°C.

MMR-spektrum /CD₃OD, ppm/:

δ 1,20 /12H, d, J=6,8Hz/, 3,05 /1H, t, J=21Hz/, 3,10-3,48 /2H, m/, 5,06 /4H, s/, 5,47 /1H, s/, 7,41 /2H, s/.

IR-spektrum /As₂Se₃ lemez, cm⁻¹/:

3400, 2968, 2298, 1464, 1441, 1367, 1311, 1201, 1151, 1071, 930.

Elemi összetétel a C₁₃H₂₂O₇SP₂ képletre:

számított: C 40,63, H 5,77%,
talált: 40,30, 5,48%.

13. példa

Tetraetil-4-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-butilidén-1,1-difoszfonát /az /I/ általános képletben R¹=C₂H₅, X=S/CH₂/₃

és R^2 a /d/ képletű csoport/

2,56 g /64,02 mmol/ nátrium-hidridet /60%-os ásványolajos diszperzió/ argonatmoszférában 2x10 ml n-pentánnal mosunk, majd 150 ml vízmentes toluolban szuszpendáljuk, és a jégbehűtött szuszpenzióhoz 15,92 ml /64,02 mmol/ tetraetil-metilén-difoszfónatot adunk. Ezután a reakciókeverékhez szobahőmérsékleten 40 ml vízmentes toluolban oldott 15,30 g /32,01 mmol/ 3-[3,5-di/terc-butyl/-4-trimetil-sziloxi-fenil-tio]-1-jód-propánt adunk, és a keveréket 4 órán át 85°C-on tartjuk. Ezután 150 ml vizet adunk a reakciókeverékhez, a pH-értékét 2n sósavval 4-re beállítjuk, és a reakciókeveréket 2x200 ml és 1x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, 25 g vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak. Így 23,31 g olajos terméket kapunk. Az olajos terméket kovasavgél-oszlopon kromatografálva tisztítjuk /Merck kovasavgél, Art. No. 7734, 240 g; etil-acetát/. Így 4,06 g /7,17 mmol/ tetraetil-4-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-butilidén-1,1-difoszfónatot kapunk. A kitermelés 22,4%. IR-spektrum /folyékony film, cm^{-1} /:

3302, 2962, 2914, 2874, 1427, 1394, 1367, 1251, 1164,
1027, 971, 866, 789.

MMR-spektrum /90MHz, CDCl_3 , ppm/:

δ 1,32 /12H, t, $J=7,03\text{Hz}$ /, 1,43 /18H, s/, 1,81-2,18
/5H, m/, 2,84 /2H, t, $J=6,81\text{Hz}$ /, 4,00-4,32 /8H, m/,
7,22 /2H, s/.

Tömegspektrum /m/z, EI/: 566 / M^+ /.

14. példa

4-[3,5-di/terc-Butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-butilidén-1,1-difoszfonsav /az /I/ általános képletben $R^1=\text{H}$, $X=\text{S}/\text{CH}_2/3$ és R^2 a /d/ képletű csoport/

5,622 g /9,93 mmol/ tetraetil-4-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-butilidén-1,1-difoszfónatot 30 ml DME-ben feloldunk, az oldathoz 5,90 ml /44,69 mmol/ trimetil-szilil-bromidot adunk, és az elegyet 3 napon át szobahőmérsékleten argonatmoszférában keverjük. Ezután a reakciókeverékhez 10 ml metanolt

adunk, szobahőmérsékleten 30 percig keverjük és koncentrálnak. A maradékot 40 ml éterben feloldjuk, és az oldatot 2x40 ml teltett vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes fázis pH-értékét ln sósavval 1-re beállítjuk és 2x80 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 80 ml teltett vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, 25 g vizmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és koncentrálnak. Így 4,833 g /9,48 mmol/ 4-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil-tio]-butilidén-1,1-difoszfonsavat kapunk. A kitermelés 95,4%.

IR-spektrum /KBr, cm^{-1} /:

3360, 2962, 1427, 1234, 1156, 1122, 1000, 920.

MMR-spektrum /400MHz, CD_3OD , ppm/:

δ 1,41 /18H, s/, 1,84-2,17 /5H, m/, 2,77-2,85 /2H, m/,
7,22 /2H, s/.

Tömegspektrum /m/z, FAB/: 453 /M-H/.

Összehasonlító példa

2-/4-Hidroxi-fenil/-etilidén-1,1-difoszfonsav /az /I/ általános képletben $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{X}=\text{CH}_2$ és R^2 a /g/ képletű csoport/

Az 5. példa szerint előállított 8,8 g tetraizopropil-2-[3,5-di/terc-butyl/-4-hidroxi-fenil]-etilidén-1,1-difoszfonsavat 80 ml tömény sósavban szuszpendálunk és a szuszpenziót 6 óráan át visszafolyatással forraljuk. Ezután a keveréket szobahőmérsékletre lehütjük és a keverékből a sósavat és a vizet kidesztilláljuk. Az így visszamaradó szilárd anyagot elporítjuk és etil-acetáttal mossuk. 3,37 g /81%/-cím szerinti, szintelen vegyületet kapunk, olvadáspontja 196-198°C.

MMR-spektrum / D_2O , ppm/:

δ 2,55 /1H, tt, $J=22,95\text{Hz}$, $J=6,35\text{Hz}$ /, 3,09 /2H, dt,
 $J=6,35\text{Hz}$, $J=16,1\text{Hz}$ /, 6,80 /2H, d, $J=8,3\text{Hz}$ /, 7,19
/2H, d, $J=8,3\text{Hz}$ /.

Elemi összetétel a $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_7\text{P}_2$ képletre:

számított: C 34,06, H 4,29%,

talált: 34,29, 4,25%.

15. példaAdjuváns arthritis teszt

Ha patkányba mycobacterium butyricum adjuvánst injekciózunk, akkor az állatban az emberi reumatoid arthritishez hasonló poliartthritis jön létre. Ilyen adjuváns arthritis modellt alkalmazva, az alábbi eljárás szerint vizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek és a referencia anyag gyulladásgátló és reumaellenes hatásait.

0,1 mg vízmentes előlt mycobacterium butyricumot 0,1 ml folyékony paraffinban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 7 hetes Lewis nősténypatkányok bal hátsólábának sarokbőrébe injekciózunk. A 2. és 4. példák szerint előállított vegyületeket, illetve a referencia anyagot sterilizált desztillált vízben feloldjuk, és ezeket a patkányoknak az adjuváns injekció utáni 8-21. napon, két héten keresztül, minden nap, 50 mg/kg testtömeg dózisban orálisan beadjuk. Az állatok bal és jobb hátsó lábának a térfogatát mérjük. Az ödéma sűrűségét az alábbi képlettel számítjuk ki:

$$\text{Ödemasűrűség} = \frac{[\text{lábtérfogat /ml/ a + 14. vagy + 21. napon} - \text{lábtérfogat /ml/ a + 7. napon}]}{[\text{lábtérfogat /ml/ a + 7. napon}]} \times 100.$$

Az ödémagátlás mértékét a következő képlettel számítjuk ki:

$$\text{Ödémagátlás mértéke} = \frac{[\text{a kontrollcsoport átlagos ödemasűrűsége} - \text{a vegyülettel kezelt csoport átlagos ödemasűrűsége}]}{[\text{a kontrollcsoport átlagos ödemasűrűsége}]} \times 100.$$

Az eredményeket az 1. táblázat szemlélteti.

A 22. napon a patkányokat leöltük, és lágy röntgenfelvételeket készítettünk az állatok bal és jobb lábáról. A lágy röntgenfelvételek alapján öt osztályba sorolva kiértékeljük a bal és jobb hátsólábak öt zónájának csontkárosodását, és az összes pontszám a zónális csontkárosodási index. A zónális csontkárosodásra gátló hatás mértékét az alábbi képlettel számítjuk ki:

zónális csontkárosodást gátló hatás mértéke: $\frac{[\text{a kontrollcsoport átlagos zónális csontkárosodási indexe} - \text{a vegyülettel kezelt csoport átlagos zónális csontkárosodási indexe}]}{[\text{a kontrollcsoport átlagos zónális csontkárosodási indexe}]} \times 100$.

Az eredményeket az 1. táblázat szemlélteti.

Az így kapott eredmények közül két csillaggal jelöltük azokat, amelyek a Student-féle t-teszt és a Tukey-féle többszörös összehasonlítási módszer szerint szignifikánsak, s emellett a veszélyeztetettség foka $p < 0,02$ a csak sterilizált desztillált vizet kapott kontrollcsoport-hoz viszonyítva, és egy csillaggal jelöltük azokat, amelyek szignifikánsak voltak $p < 0,05$ veszélyeztetettség fok mellett.

Amint az az 1. táblázatból látható, a találmány szerinti vegyületek az adjuváns arthritis okozta primer és szekunder gyulladás következtében fellépő lábödémára és csontkárosodásra gátló hatást gyakorolnak.

1. táblázat

Vegyület	Az ese- tek szá- ma	Ödémagátló hatás a kontroll- csoport-hoz viszonyítva %/				A zónális csont- károsodást gátló hatás mértéke a kontroll-csoport- hoz viszonyítva %/ + 22. nap
		+14. nap		+21. nap		
		bal	jobb	bal	jobb	
2. példa szerinti	6	29,2 ^x	39,7 ^x	33,8 ^x	30,4 ^{xx}	32,5 ^x
4. példa szerinti	6	2,6	31,6	9,7	21,6	29,4 ^x
Referencia vegyület	6	4,4	7,9	0,9	6,9	0

16. példa

Csontfelszívódást gátló kísérlet

Egér hátsó lábából preparált osteoclast /csontfaló/ frakcióval, amit elefántcsont lemezre helyezünk, és aktiv-típusu

D₃ vitaminnal stimulálunk, az elefántcsont felületén a csontfaló sejt abszorpciós aktivitása következtében felszivódási üreg /lacuna/ képződik. Ezt a csontabszorpciós modellt használva, a találmány szerinti vegyületek csontfelszivódást gátló hatását a következő eljárással vizsgáljuk.

Egér hátsó lábából preparált csontfaló sejtek 5 ml szuszpenzióját elefántcsont lemezre helyezzük, és 500 µl 5% α-borjuszérummal adalékolt, 10⁻¹⁰M aktiv-típusú D₃ vitamint és 10⁻⁶ vagy 10⁻⁵M találmány szerinti vegyületet tartalmazó MEM táptalajon 5 napig tenyésztjük. A tenyésztés befejezése után a csontfaló sejteket az elefántcsont lemezről eltávolítjuk és az elefántcsontot megfestjük. A felszivódási üreg /lacuna/ teljes területét - amely a festés által megnyilvánult - image-analizissal számítjuk ki. A csontfelszivódást gátló hatás mértékét az alábbi képlettel számítjuk ki:

Csontfelszivódást gátló hatás mértéke =

$$\frac{[a \text{ felszivódási üreg teljes területe aktiv-típusú D}_3 \text{ vitaminnal és találmány szerinti vegyülettel } / \mu\text{m}^2 /]}{[a \text{ felszivódási üreg teljes területe aktiv-típusú D}_3 \text{ vitaminnal } / \mu\text{m}^2 /]} \times 100.$$

Amint az a 2. táblázatból látható, a találmány szerinti vegyületek a csontfaló sejtek által okozott csontfelszivódást gátolják.

2. táblázat

Vegyület	Koncentráció /M/	A csontfelszivódást gátló hatás mértéke a kontrollcsoport viszonyítva /%/
2. példa szerinti	10 ⁻⁶	48
	10 ⁻⁵	86

17. példaAkut toxicitási vizsgálat

Csoportonként 6 darab, 5 hetes nőstény és him SD patkányt, továbbá az orális beadáshoz 10%-os vizes gumiarábi-kum-oldatot és a vizsgálandó vegyület oldószereként az intravénás injekcióhoz desztillált vizet használunk. A halálozást a beadás után 14 napon át jegyeztük fel, és az LD₅₀-értékeket a Miller-Tainter eljárás /1944/ szerint számítottuk ki. Az eredményeket a 3. táblázat szemlélteti.

3. táblázatLD₅₀-értékek /mg/kg/

Beadás módja	2. példa szerinti vegyület		8. példa szerinti vegyület	
	him	nőstény	him	nőstény
Orális	652	616	1871	1770
Intravénás	45,2	29,8	48,2	35,7

Ipari alkalmazhatóság

Amint azt az előzőekben már említettük, a találmány szerinti metilén-difoszfonsav-származékok kifejezett gyulladásgátló, lázcsillapító és fájdalomcsillapító hatással vagy reuma, arthritis vagy osteoporosis következtében fellépő csontrendellenességek javítására alkalmas hatással rendelkeznek, és mint ilyenek, gyulladásgátló, lázcsillapító, fájdalomcsillapító, reumaellenes, arthritis-ellenes és osteoporosis-ellenes szerekként alkalmazhatók.

Szabadalmi igénypontok

1. Az /I/ általános képletű metilén-difoszfonsav-származékok, amelyek képletében

- R^1 farmakológiailag elfogadható kation, hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^1 csoportok azonosak vagy különbözőek,
- X $-CH_2-$ vagy $-S/CH_2/n-$ csoport, amelyben n= zéró vagy 1-4 egész szám, és
- R^2 egy /a/ vagy /b/ általános képletű csoport, amelyekben R^3 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^3 csoportok azonosak vagy különbözőek és R^4 1-4, szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^4 csoportok azonosak vagy különbözőek.

2. Az 1. igénypont szerinti metilén-difoszfonsav-származékok, amelyek képletében R^1 farmakológiailag elfogadható kation vagy hidrogénatom, emellett az R^1 csoportok azonosak vagy különbözőek, X kénatom és R^2 egy /a/ általános képletű csoport, amelyben R^3 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^3 csoportok azonosak vagy különbözőek.

3. Az 1. igénypont szerinti metilén-difoszfonsav-származékok, amelyek képletében R^1 farmakológiailag elfogadható kation vagy hidrogénatom, emellett az R^1 csoportok azonosak vagy különbözőek, X kénatom és R^2 a /d/ képletű csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti metilén-difoszfonsav-származékok, amelyek képletében R^1 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^1 csoportok azonosak vagy különbözőek, X $-CH_2-$ vagy $-S/CH_2/n-$ csoport, amelyben n= zéró vagy 1-4 egész szám és R^2 egy /b/ általános képletű csoport, amelyben R^3 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^3 csoportok azonosak vagy különbözőek és R^4 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^4 csoportok azonosak vagy különbözőek.

5. Eljárás az /I/ általános képletű metilén-difosz-fonsav-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy valameny-nyi X csoport esetében egy /II/ általános képletű vegyületet - a képletben Y egy $-\text{SiR}^4_3$ általános képletű csoport, amelyben R^4 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^4 csoportok azonosak vagy különbözőek, R^3 1-6 szénatomos egye-nes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emellett az R^3 csoportok azonosak vagy különbözőek, X $-\text{CH}_2-$ vagy $-\text{S}/\text{CH}_2/\text{n}-$ csoport, mely utóbbiban n= zéró vagy 1-4 egész szám és Z klór vagy brómatom vagy ha X kénatom, egy /IV/ általános képletű vegyületet - a kép-letben Y és R^3 a fenti jelentésűek - bázis jelenlétében egy /III/ általános képletű difoszfónát-származékkal - a képletben R^1 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncu alkilcsoport, emel-lett az R^1 csoportok azonosak vagy különbözőek - reagáltatunk, és kívánt esetben a reakcióterméket hidrolizáljuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás a 2. igénypont szerinti metilén-difosz-fonsav-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás a 3. igénypont szerinti metilén-difosz-fonsav-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás a 4. igénypont szerinti metilén-difosz-fonsav-származékok előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

9. Gyulladásgátló készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti meti-lén-difosz-fonsav-származékot tartalmazza.

10. Reumaellenes készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti metilén-difosz-fonsav-származékot tartalmazza.

11. Osteoporosis /csonttritkulás/ elleni készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1-3. igénypontok bár-melyike szerinti metilén-difosz-fonsav-származékot tartalmazza.

12. Eljárás a 9. igénypont szerinti készítmény elő-állítására, azzal jellemezve, hogy az 5. igénypont szerint elő-

állított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal gyulladásgátló gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

13. Eljárás a 10. igénypont szerinti készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 5. igénypont szerint előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal reumaellenes gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

14. Eljárás a 11. igénypont szerinti készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 5. igénypont szerint előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal osteoporosis /csontritkulás/ elleni gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

H1 kg 27

G1 kg 7

A meghatalmazott


GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi Ügyvivői Munkaközösség
Mészáros Enikő
szabadalmi ügyvivő

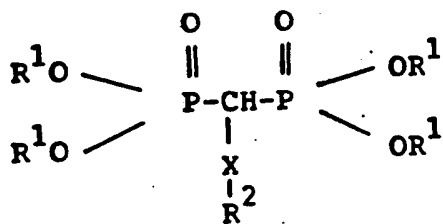
6721/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

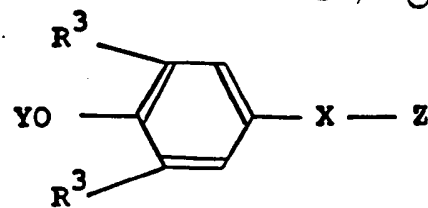
13557

4/1

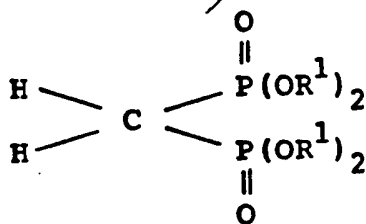
-56376-



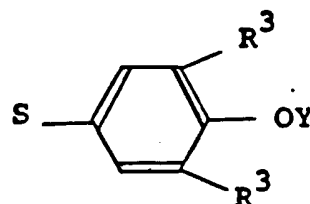
(I)



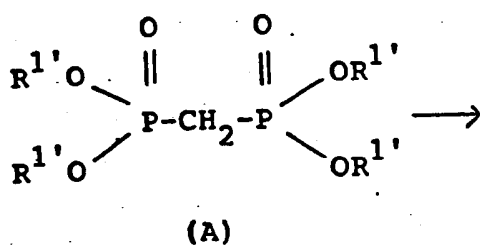
(II)



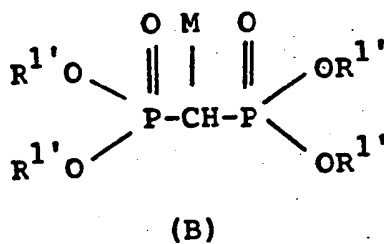
(III)



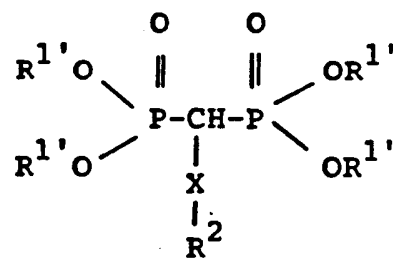
(IV)



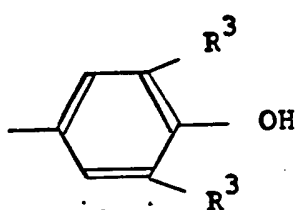
(A)



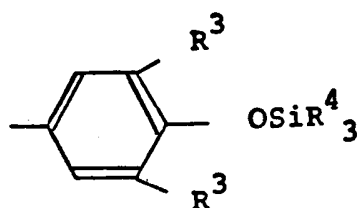
(B)



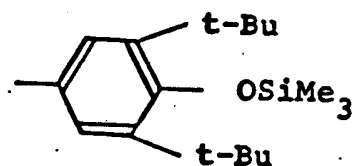
(I')



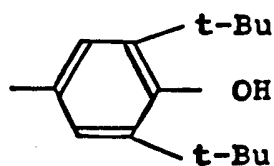
(a)



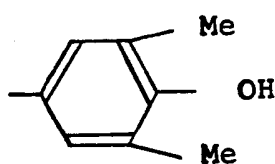
(b)



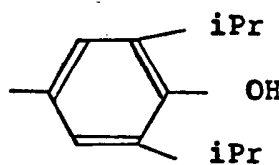
(c)



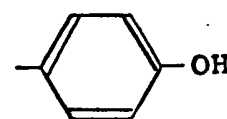
(d)



(e)



(f)



GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi Ügyvivői Munkaközösség
Mészáros Enikő
szabadalmi ügyvivő