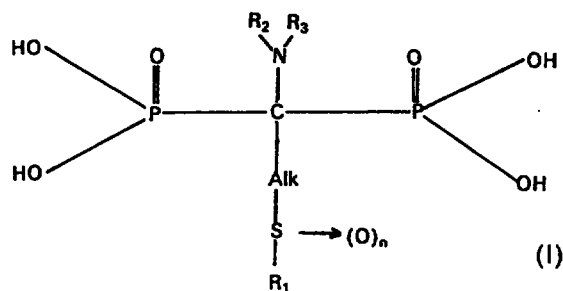
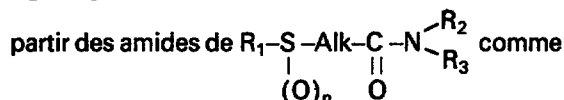
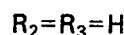
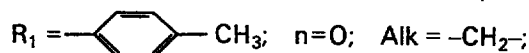


Plus précisément, les composés selon l'invention répondent à la formule générale:


$$(O)_n$$


Acide amino-1 (méthyl-4 phényl thio)-2 éthy-
lidène diphosphonique-1,1 sel tétrasodique, dihy-
draté (SR 42710).



a) Méthyl 4-phényl thio acétonitrile préparé selon la méthode décrite par A.A. SANTILLI (C.A. 75 P 5935 S).

b) Acide amino 1-(méthyl-4 phényl thio)-2-éthylidène diphosphonique-1,1.

A une solution de 133 g de tribromure de phosphore dans 150 ml de dioxanne, on ajoute, à 30 °C, 40 g de méthyl-4 phényl-thioacétonitrile et on laisse réagir sous agitation pendant 30 min. On additionne ensuite goutte à goutte 27 g d'eau en refroidissant le milieu réactionnel de telle sorte

que la température n'excède pas 70 °C. Après 3 h de réaction à 70 °C, on concentre partiellement le dioxanne et on précipite le produit par addition d'eau. Après filtration du précipité, lavage à l'eau puis à l'acétone, ce dernier est séché.

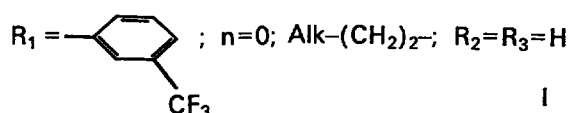
Une solution de 5 g du produit précédent et de 2,5 g d'hydroxyde de sodium dans 100 ml d'eau distillée est chauffée à reflux pendant 5 min. La solution est filtrée à chaud puis refroidie à 50 °C; on ajoute alors 100 ml de méthanol et on laisse refroidir le mélange. Le précipité est filtré, lavé au méthanol puis séché à 80 °C sous vide. On obtient ainsi 4,8 g de tétra sel de sodium; de l'acide amino-1 (méthyl-4 phényl thio)-2 éthylidène diphosphonique-1,1; $F > 300$ °C.

Analyse élémentaire avec 2 molécules d'eau

Calculé	C% 23,95	H% 3,35	N% 3,10	S% 7,10
Trouvé	23,67	3,28	3,06	6,83

Exemple 2

Acide amino-1 (trifluoro méthyl-3 phényl thio)-3 propylidène diphosphonique-1,1, sel tétrasodique trihydraté (SR 42707 A).



a) Trifluoro méthyl-3 phényl thio)-3 propionitrile.

48 ml d'acrylonitrile sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 61 g de trifluoro méthyl-3 thiophénol et 2 ml de pipéridine; la température du milieu réactionnel étant maintenue inférieure à 20 °C. On laisse reposer le mélange 48 h puis on le reprend par 300 ml d'éther. Après lavage à l'eau puis séchage de la solution éthérée, on concentre. On obtient une huile qui est chromatographiée sur silice (230-400 Mesh). La fraction éluee par le mélange hexane-acétone (90/10) fournit le produit attendu sous forme d'une huile (21 g) caractérisée par chromatographie en couche mince de silice (éluant: éther isopropylique) par un RF de 0,6.

b) Tétra sel de sodium de l'acide amino-1 (trifluoro-méthyl-3 phényl thio)-3 propylidène diphosphonique-1,1, trihydraté.

A une solution de 25 g de tribromure de phosphore dans 40 ml de dioxanne, on ajoute goutte à goutte 10,5 g du nitrile précédent, à une température n'excédant pas 70 °C. On chauffe ensuite 3 h à 80 °C puis on refroidit et on ajoute 150 ml d'eau. L'insoluble est filtré, lavé à l'éther éthylique puis à l'acétone et enfin séché sous vide. Le précipité séché est dissous dans une solution de 500 mg de soude dans 15 ml d'eau: la solution résultante est filtrée puis on ajoute 50 ml de méthanol. Le précipité obtenu est filtré, lavé au méthanol puis à l'é-

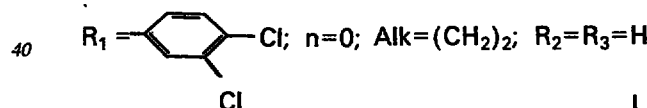
ther et fournit 1,5 g du sel attendu, après séchage. $F > 300$ °C.

Analyse élémentaire avec 3 molécules d'eau

Calculé	C% 22,48	H% 3,01	N% 2,62
Trouvé	22,21	2,38	2,33

Exemple 3

Acide amino-1 (dichloro-3,4 phényl thio)-3-propylidène diphosphonique-1,2, monohydraté (SR 42683).



a) (Dichloro-3,4 phényl)thio-3 propionitrile.

10 g de dichloro-3,4 thio phénol sont ajoutés à une solution de 0,2 ml de pipéridine dans 4 ml d'acétonitrile. On agite ensuite le mélange pendant 20 h à 20 °C puis on distille sous 0,2 mm de mercure. On recueille 12 g du produit attendu distillant entre 138 °C et 142 °C sous forme d'une huile incolore. Cette dernière est caractérisée en chromatographie en couche mince sur silice (Kieselgel 60 F 54: Merck) avec l'éther isopropylique comme éluant par un RF de 0,53.

b) Acide amino-1 (dichloro 3,4-phényl thio)-3 propylidène diphosphonique-1,1, monohydraté.

A une solution de 10 ml de tribromure de phosphore dans 18 ml de dioxanne, on ajoute à 20 °C, en 1 min, 12 g du nitrile précédent. Le mélange est ensuite agité pendant 20 h à température ordinaire puis on ajoute 5,5 ml d'eau distillée en maintenant la température à 30 °C. On chauffe ensuite 3 h à 60 °C. Le mélange refroidi est repris par 200 ml d'acétone auquel on ajoute 10 ml d'eau.

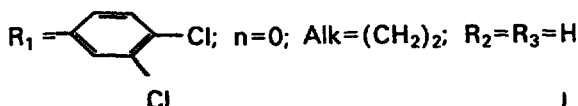
Le précipité formé est filtré, lavé à l'acétone puis à l'éther et séché. On obtient 11,5 g du produit attendu. F: 260-261 °C (sec.)

Analyse élémentaire avec 1 molécule d'eau

Calculé	C%	26,10	H%	3,65	N%	3,38
Trouvé		25,3		3,26		3,58

Exemple 4

Sel tétrasodique de l'acide amino-1 (dichloro-3,4 phényl thio)-3 propylidène diphosphonique-1,2, monohydraté (SR 42683 A).



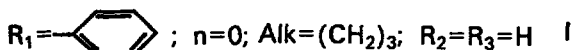
11,4 g de l'acide préparé dans l'exemple 3 (SR 42683) sont traités à 50 °C par une solution de 4,6 g de soude dans 125 ml d'eau. Après dissolution complète, on ajoute 300 ml de méthanol. Le précipité est filtré, lavé au méthanol puis à l'éther pour conduire, après séchage sous vide à 80 °C, à 12,6 g du sel tétrasodique attendu. F > 300 °C.

Analyse élémentaire avec 1 molécule d'eau

Calculé	C%	21,52	H%	2,21	N%	2,79
Trouvé		21		2,41		2,51

Exemple 5

Sel tétrasodique de l'acide amino-1 phényl thio-4 butylidène diphosphonique-1,1, trihydraté (SR 42718 A).



a) Phényl thio-4 butyronitrile préparé selon la méthode décrite par J.W. LYNN (C.A. 56 1141 e).

b) Sel tétrasodique de l'acide amino-1 phényl thio-4 butylidène diphosphonique-1,1, trihydraté.

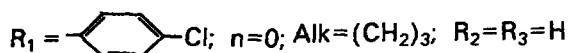
15,8 g de phényl thio-4 butyronitrile sont ajoutés goutte à goutte à 20 °C en 2 min à une solution de 18 ml de tribromure de phosphore dans 25 ml de dioxanne. Après 12 h à 20 °C, on ajoute 10 ml d'eau distillée en maintenant la température à 0 °C puis on chauffe à 50-60 °C pendant 3 h. On ajoute ensuite 100 ml d'eau et le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, à l'acétone et enfin au méthanol puis séché sous vide. Après séchage, le produit est repris par une solution de 8,5 g de soude dans 100 ml d'eau. Après dissolution complète, on ajoute 200 ml de méthanol au mélange. Le précipité formé est filtré, lavé au méthanol puis séché à 80 °C sous vide. On obtient 17,9 g du produit attendu. F > 300 °C.

Analyse élémentaire avec 3 molécules d'eau

Calculé	C%	24,85	H%	3,96	N%	2,89
Trouvé		24,42		3,92		2,88

Exemple 6

Sel tétrasodique de l'acide amino-1 (chloro-4 phényl thio)-4 butylidène diphosphonique-1,1 (SR 42509 A).



a) Chloro-4 phényl thio-4 butyronitrile.

A une solution de 4 g de sodium dans 200 ml de méthanol, on ajoute 44 g de chloro-4 thiophénol. Après 5 min de chauffage à reflux, on ajoute doucement 32 g de chloro-4 butyronitrile. On chauffe ensuite à reflux pendant 3 h puis on refroidit et concentre la solution sous vide. Le résidu est repris par 300 ml d'éther isopropylique. La solution est lavée à l'eau, séchée puis concentrée. Le résidu est distillé et la fraction qui distille entre 150 g et 155 °C sous 0,03 mm de mercure est séparée. On obtient ainsi 53,5 g du nitrile attendu sous forme d'une huile incolore caractérisée par un RF de 0,64 en chromatographie en couche mince sur gel de silice (Kieselgel 60 F 54 Merck) avec l'éther isopropylique comme éluant.

b) Sel tétrasodique de l'acide amino-1 (chloro-4 phényl thio)-4 butylidène diphosphonique-1,1.

21,1 g de (chloro-4 phényl)thio-4 butyronitrile sont ajoutés à une solution de 19,6 ml de tribromure de phosphore dans 30 ml de dioxanne en 5 min, en maintenant la température à 30 °C. Le mélange est ensuite agité 20 h à 30 °C puis 2 h à 45 °C. On ajoute alors 50 ml d'eau en laissant la température monter à 80 °C. Le précipité formé est filtré, lavé au dioxanne puis repris par 100 ml d'eau. Le mélange est chauffé 1 h à reflux et, après refroidissement, l'insoluble est filtré et lavé à l'alcool absolu et enfin repris par une solution de 100 ml de soude à 5%. Après dissolution totale, on ajoute 500 ml de méthanol. Le précipité formé est filtré, lavé au méthanol et séché pour conduire à 12,5 g de produit attendu. F > 300 °C.

Analyse élémentaire

Calculé	C%	25,90	N%	3,02
Trouvé		26,25		3,10

Exemple 7

Sel tétrasodique de l'acide amino-1 cyclohexyl thio-4 butylidène diphosphonique-1,1, monohydraté (SR 42684 A).



a) Cyclohexyl thio-4 butyronitrile.

A une solution de 3,5 g de sodium dans 75 ml de méthanol, on ajoute 18 g de cyclohexanethiol. On agite à 20 °C pendant 1 h puis on ajoute 14,2 ml de chloro-4 butyronitrile et le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h avant de concentrer sous vide. Le résidu est repris par 300 ml d'éther; la solution est lavée à l'eau, puis séchée et concentrée. Le résidu distillé sous un vide de 0,03 mm de mercure fournit 20,8 g d'une huile incolore qui distille entre 120 et 125 °C. Le cyclohexyl thio-4 butyronitrile ainsi préparé est caractérisé par un RF de 0,70 en chromatographie en couche mince sur silice (Kieselgel 60 F 54 Merck); l'éther isopropylique étant utilisé comme éluant.

b) Sel tétrasodique de l'acide amino-1 cyclohexyl thio-4 butylidène diphosphonique-1,1, monohydraté.

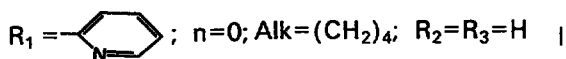
Le mélange de 11 g d'acide phosphoreux et de 10 g de cyclohexyl thio-4 butyronitrile est chauffé à 160 °C pendant 3 h. Le résidu est repris par 40 ml d'eau: il cristallise alors un solide jaune qui est lavé à l'eau puis à l'acétone et enfin à l'éther. Ce composé est repris par une solution de 1,5 g de soude dans 70 ml d'eau distillée. On chauffe le mélange à 50 °C sous agitation jusqu'à dissolution totale: on laisse refroidir et on ajoute 250 ml de méthanol. Le précipité incolore obtenu est filtré, lavé au méthanol puis séché à 80 °C sous 0,1 mm de mercure. $F > 300$ °C.

Analyse élémentaire avec 1 molécule d'eau

Calculé	C%	26,49	H%	4,67	N%	3,08
Trouvé		25,93		4,90		3,04

Exemple 8

Disel de sodium de l'acide amino-1 (pyridyl-2 thio)-5 pentyldène diphosphonique-1,1 (SR 42709 A).



a) (Pyridinyl-2 thio)-5 valéronitrile.

A une solution de 2,26 g de sodium dans 200 ml de méthanol, on ajoute successivement 10 g de mercapto-2 pyridine et 20 g de brome-6 valéronitrile. Après 3 h de chauffage à reflux, on concentre sous vide. Le résidu est repris par 200 ml d'éther. La solution est lavée à l'eau puis séchée et concentrée: on obtient ainsi 15 g du nitrile attendu caractérisé par un RF de 0,39 en chromatographie en couche mince sur silice (Kieselgel 60 F 54 Merck) avec l'éther isopropylique comme éluant.

b) Disel de sodium de l'acide amino-1 (pyridyl-2 thio)-5 pentyldène diphosphonique-1,1.

On chauffe à 150 °C pendant 1 h puis à 170 °C pendant 3 h le mélange de 10,2 g de (pyridyl-2 thio)-5 valéronitrile et 12 g d'acide phosphoreux. Après refroidissement, le mélange est repris par

100 ml d'eau et on ajoute 2,5 g d'acétate de sodium.

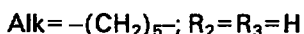
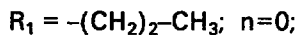
Le milieu est ensuite extrait deux fois à l'éther et la phase aqueuse est séparée; on ajoute 300 ml de méthanol dans cette dernière; le précipité formé est filtré, lavé au méthanol puis à l'éther et enfin recristallisé dans un mélange eau-méthanol (60/40). On obtient ainsi 4,2 g du produit attendu. $F > 300$ °C.

Analyse élémentaire

Calculé	C%	30,00	H%	4,03	N%	7,00
Trouvé		30,00		4,20		7,02

Exemple 9

Disel de sodium de l'acide amino-1 propylthio-6 hexylidène diphosphonique-1,1 (SR 42708 A).



a) Cyano-1 propylthio-5 pentane.

A une solution de 8 g de sodium dans 600 ml d'éthanol, on ajoute successivement 26 g de propanethiol puis 45 g de cyano-1 bromo-5 pentane. Après 6 h de chauffage à reflux, on concentre le solvant puis le résidu est repris par 500 ml d'eau et extrait à l'éther. La phase organique concentrée fournit après chromatographie sur colonne de silice (230-240 Mesh) 28 g du nitrile attendu caractérisé par son RF de 0,60 en chromatographie en couche mince sur gel de silice (Kieselgel 60 F 54 Merck) avec l'éther isopropylique comme éluant (RF = 0,10 avec un mélange acétone-hexane 1/9 comme éluant).

b) Disel de sodium de l'acide amino-1 propylthio-6 hexylidène diphosphonique-1,1.

Une solution de 17,5 g de cyano-1 propylthio-5 pentane et 20 g d'acide phosphoreux est chauffée à 150 °C pendant 1 h puis à 180 °C pendant 2 h. Après refroidissement, le précipité est repris dans l'acétone, filtré puis séché. On reprend ensuite par une solution de 40 g d'acétate de sodium dans 400 ml d'eau. Le mélange est agité pendant 1 h puis filtré. On ajoute alors 400 ml de méthanol à la solution aqueuse et on filtre le précipité. Après séchage, on obtient 11,5 g du produit attendu. $F > 300$ °C.

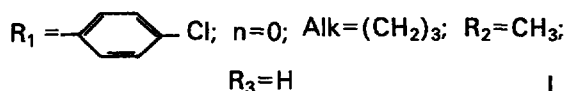
Analyse élémentaire

Calculé	C%	28,6	H%	5,57	N%	3,7
Trouvé		28,1		5,84		3,46

Exemple 10

Monosel de sodium de l'acide méthylamino-1 (chloro-4 phénylthio)-4 butylidène diphosphonique-1,1 (SR 43140 A).

36



On chauffe au reflux pendant 3 h le mélange de 20 g de N-méthyl (chloro-4 phénylthio)-4 butyramide, 10 ml de trichlorure de phosphore, 13 g d'acide phosphoreux et 100 ml de diméthoxy-éthane.

On laisse ensuite 12 h au repos à température ambiante et on essore les cristaux. On lave avec du méthanol puis avec de l'acétone. Poids: 25 g.

On met l'acide ainsi obtenu en suspension dans 250 ml d'eau puis on ajoute 15 g d'acétate de sodium et on chauffe au reflux pendant 3 h.

Après refroidissement, on essore le solide, on lave

avec du méthanol puis avec de l'éther et on sèche. Poids 24,25 g; F > 260 °C.

Analyse élémentaire

Calculé	C% 32,09	H% 4,16	N% 3,40
Trouvé	32,09	3,85	3,46

Exemple 11 à 22

En opérant comme dans l'exemple 10, mais en faisant varier l'amide de départ, on obtient les produits (I) n=0 réunis dans le tableau 1. Quand l'acide ne cristallise pas par refroidissement du mélange réactionnel, on évapore à siccité sous vide et reprend le résidu dans l'eau.

Pour préparer les sels de sodium, on peut remplacer l'acétate de sodium par de la soude.

Tableau 1

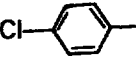
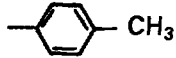
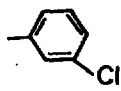
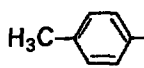
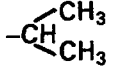
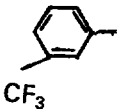
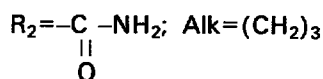
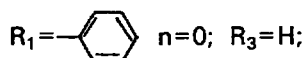
Ex. n°	N° de code SR	R ₁	Alk	R ₂	R ₃	Acide ou sel Pt fusion °C Analyse: (valeur calculée)
11	43 141		(CH ₂) ₃	-CH ₃	-CH ₃	Acide F: 202 C: 35,70 (35,63) H: 4,99 (4,73) N: 3,47 (3,43)
12	43 162 A		(CH ₂) ₃	H		Sel disodique F > 260 avec 1 H ₂ O C: 38,70 (38,50) H: 3,94 (4,19) N: 2,65 (2,63)
13	43 164	"	"	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	Acide F: 222 C: 41,42 (41,79) H: 6,37 (6,14) N: 2,99 (3,04)
14	43 163	"	"		-(CH ₂) ₅	Acide F: 208 C: 40,61 (40,59) H: 5,68 (5,45) N: 3,11 (3,15)
15	43 175 A	"	"	H		Sel disodique F > 260 avec 3 H ₂ O C: 32,80 (32,95) H: 3,56 (3,94) N: 2,26 (2,40)
16	43 176	"	"	H	-CH ₂ - 	Acide F: 194 avec 2 H ₂ O C: 41,64 (41,60) H: 4,53 (4,82) N: 2,76 (2,79)
17	43 299 B		CH ₂	H		Sel disodique F > 260 avec 2 H ₂ O C: 32,03 (32,07) H: 5,05 (5,15) N: 3,09 (3,11)

Tableau I (suite)

Ex. n°	N° de code SR	R ₁	Alk	R ₂	R ₃	Acide ou sel Pt fusion °C Analyse: (valeur calculée)
18	43 404 A	CH ₃ -CH ₂ -	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	Sel monosodique F > 300 C: 28,34 (28,00) H: 5,55 (5,87) N: 4,26 (4,08)
19	43 376 A		(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	Sel monopotassique F > 300 avec 1 H ₂ O C: 28,36 (28,39) H: 3,24 (3,68) N: 2,99 (3,01)
20	43 368 A		(CH ₂) ₅	H	-CH ₃	Sel dipotassique F > 300 avec 2 H ₂ O C: 31,47 (31,13) H: 5,89 (6,22) N: 2,76 (2,79)
21	43 369 A	H ₃ C- 	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	Sel disodique F: 260 avec 1 H ₂ O C: 36,96 (36,61) H: 5,69 (5,48) N: 3,07 (3,05)
22	43 354 A		(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	Sel disodique F > 260 avec 1/3 H ₂ O C: 31,20 (31,38) H: 4,40 (4,45) N: 6,62 (6,65)

Exemple 23

Acide phénylthio-4 uréido-1 butylidène diphosphonique-1,1 (SR 43142)



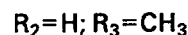
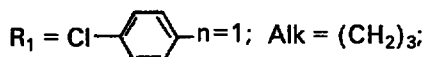
On introduit 10 g d'acide amino-1 phénylthio-4 butylidène diphosphonique-1,1 (exemple 5) dans 45 g d'urée en fusion (150 °C) sous agitation et maintient à cette température pendant 90 min. On verse le mélange réactionnel dans 500 ml d'acétone et filtre d'insoluble à chaud. On le traite à nouveau par 1 l d'acétone et essore. On dissout l'insoluble dans l'eau et on le passe sur une colonne de résine sulfonique préalablement activée par H Cl 2N. Après évaporation de l'eau, on obtient un solide qu'on triture avec du chlorure de méthylène. On obtient finalement 5,6 g d'un solide incolore, F: 125-130 °C.

Analyse élémentaire

45	Calculé	C%	34,38	H%	4,72	N%	7,29
	Trouvé		34,10		4,74		7,27

Exemple 24

Acide (chloro-4 phénylsulfinyl)-4 méthylamino-1 butylidène diphosphonique-1,1 (SR 43264).



60 On chauffe au reflux pendant 3 h le mélange de 8,5 g de N-méthyl (chloro-4 phénylsulfinyl)-4 butyramide, 4 ml de trichlorure de phosphore, 8 g d'acide phosphoreux et 50 ml de diméthoxy-1,2 éthane. On évapore le solvant à siccité sous vide, et reprend le résidu par de l'eau bouillante. On es-

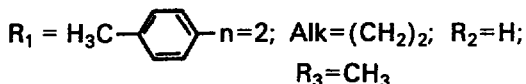
sore le solide, lave avec de l'eau puis avec du méthanol. On obtient 6 g de solide; $F > 260^{\circ}\text{C}$.

Analyse élémentaire – Avec H_2O

Calculé	C% 31,27	H% 4,76	N% 3,30
Trouvé	31,28	4,78	3,32

Exemple 25

Sel monosodique de l'acide méthylamino-1 (méthyl-4 phénylsulfonyl)-4 propylidène diphosphonique-1,1 (SR 43 370 A).



On chauffe au reflux pendant 3 h le mélange de 9,5 g de N-méthyl (méthyl-4 phénylsulfonyl)-3 propionamide, 9 ml de trichlorure de phosphore, 6 g d'acide phosphoreux et 50 ml de diméthoxy-1,2 éthane. On concentre à siccité sous vide puis on reprend le résidu dans 200 ml d'eau bouillante. Après refroidissement on filtre la solution et on ajoute 20 g d'acétate de sodium. On laisse 12 h et essore le solide qu'on lave 2 fois avec de l'eau puis avec de l'acétone.

Le sel de sodium brut est mis en suspension dans 100 ml d'eau distillée. On ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et chauffe au reflux pendant 30 min. Après refroidissement, on essore le précipité qu'on lave à l'eau et au méthanol. Après séchage on obtient 3,6 g du produit attendu; $F > 300^{\circ}\text{C}$.

Analyse élémentaire

Calculé	C% 32,12	H% 4,41	N% 3,41
Trouvé	31,79	4,21	3,39

Les composés selon l'invention sont avantageusement utilisés comme médicaments anti-inflammatoires et antirhumatismaux et leurs propriétés pharmacologiques ont été mises en évidence de la manière suivante:

Etude «in vivo»: arthrite à l'adjuvant

L'injection de mycobacterium chez le rat entraîne une polyarthrite rappelant, par certains aspects, l'arthrite rhumatoïde humaine.

Protocole

Une suspension de Mycobacterium Tuberculosis (0,4 mg) dans l'huile de paraffine (0,05 ml) est injectée par voie intradermique dans la queue de rats mâles Sprague-Dawley d'un poids moyen de 150 g.

Après 15 jours, on trie les animaux présentant les symptômes d'arthrite les plus marqués. Ces rats sont répartis en 2 lots de 14 animaux.

Les animaux du 1er groupe sont traités 6 jours/semaine pendant 3 semaines:

- soit par voie sous-cutanée à des doses allant de 0,32 μmol à 32 $\mu\text{mol/kg/jour}$,
- soit par voie orale à la dose de 0,16 mmol/kg/jour.

Le second groupe reçoit un placebo et sert de témoin.

Après 3 semaines de traitement, la moitié des animaux de chaque groupe est sacrifiée; l'autre moitié est conservée sans traitement pendant 2 semaines puis sacrifiée à son tour.

Après sacrifice, la patte arrière droite est sectionnée au niveau de l'articulation tibiotarsienne puis pesée. Pour chaque demi-groupe on détermine la moyenne et l'erreur standard des poids.

L'activité du produit est exprimée par la variation en % du poids moyen des pattes de rats arthritiques traités par rapport à celui des pattes arthritiques des rats non traités (témoins).

Les résultats obtenus avec divers produits de l'invention sont réunis dans le tableau 2 ci-après. Pour chacun des produits testés, l'activité thérapeutique est exprimée en pourcentage d'inhibition du poids de la patte après trois semaines de traitement.

Pour quelques produits, on a également mentionné le résultat obtenu après cinq semaines, soit 3 semaines de traitement suivies de 2 semaines sans traitement.

Tableau 2

Produit N° SR	Voie d'administration	% d'inhibition du poids de la patte à la fin du traitement (3 semaines)	2 semaines après la fin du traitement
42 509 A	Orale	17	22
42 683 A	Orale	9	13
42 708 A	Orale	28	22
42 709 A	Orale	0	14
42 710 A	Orale	19	7
42 718 A	Orale	35	16
43 140 A	sous-cutanée	52	
43 141	sous-cutanée	36	
43 142	sous-cutanée	37	
43 162 A	sous-cutanée	49	

Tableau 2 (suite)

Produit N° SR	Voie d'administration	% d'inhibition du poids de la patte à la fin du traite- ment (3 semaines)	2 semaines après la fin du traitement
43 163	sous-cutanée	35	
43 164	sous-cutanée	35	
43 175 A	sous-cutanée	22	
43 176	sous-cutanée	52	
43 264	sous-cutanée	29	
43 299 B	sous-cutanée	25	
43 304 A	sous-cutanée	30	
43 354 A	sous-cutanée	44	
43 368 A	sous-cutanée	20	
43 369 A	sous-cutanée	38	
43 370 A	sous-cutanée	32	
43 376 A	sous-cutanée	38	

Ces résultats montrent une activité antirhumatisme importante des produits selon l'invention après un traitement de 3 semaines.

Il faut noter que cette activité se maintient à un niveau élevé et quelquefois s'accroît même 2 semaines après la fin du traitement.

Par ailleurs, les produits selon l'invention sont peu toxiques.

Ils peuvent être utilisés en thérapeutique humaine pour le traitement des affections dues à des phénomènes inflammatoires et en particulier pour le traitement des états arthritiques. Notamment, les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un dérivé selon l'invention en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions selon l'invention peuvent être présentées sous les formes appropriées à l'administration par les voies orale, endorectale et parentérale.

Il peut s'agir notamment de gélules ou de comprimés contenant une quantité de principe actif de 10 à 500 mg/unité.

La posologie quotidienne de ces produits chez l'adulte peut être de l'ordre de 100 mg à 5 g par jour répartis en plusieurs prises.

A titre d'exemple, on peut donner la composition galénique suivante:

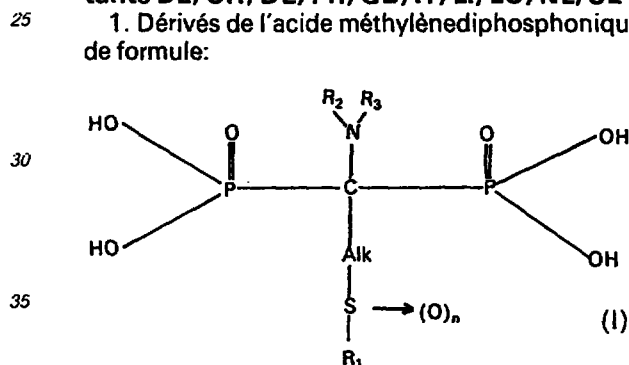
Gélules

SR 42 708A	200 mg
Aérosil	1 mg
Stéarate de magnésium	3 mg
Amidon STARX 1500	96 mg

300 mg.

Revendications pour les Etats contractants BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Dérivés de l'acide méthylènediphosphonique de formule:



dans laquelle:

R₁ représente:

- un groupe alkyle en C₁-C₆
- un groupe cycloalkyle en C₅-C₇
- un groupe phényle éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe trifluorométhyle,
- un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre,

Alk désigne un groupe alkylène droit ou ramifié en C₁-C₆.

R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe -CONH₂;

R₃ représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe benzyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un chlore ou un méthyle;

ou encore R₂ et R₃ pris ensemble représentent un groupe (CH₂)_m où m = 4 ou 5 enfin, n représente un nombre entier 0, 1 ou 2, à la condition que R₁ soit différent de CH₃ lorsque Alk est -CH₂-CH₂-, R₂=R₃=H et n = 0, et les sels desdits dérivés avec des bases minérales ou organiques.

2. Procédé pour l'obtention des dérivés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R₂ et R₃ sont l'hydrogène, caractérisé en ce qu'il con-

siste à chauffer un nitrile de formule $R_1-S-Alk-CN$, dans laquelle R_1 , Alk et n sont tels



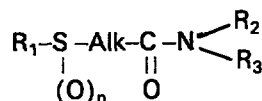
que définis dans la revendication 1, en présence d'acide phosphoreux à une température comprise entre 140 °C et 200 °C et éventuellement à transformer l'acide obtenu en l'un de ses sels.

3. Procédé pour l'obtention des dérivés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R_2 et R_3 sont l'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à ajouter un nitrile de formule $R_1-S-Alk-CN$



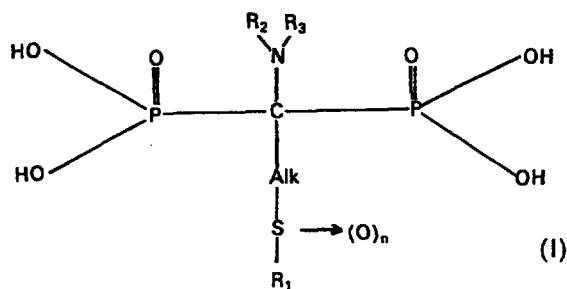
dans laquelle R_1 , Alk et n sont tels que définis dans la revendication 1, à une solution de tribromure de phosphore dans un solvant convenable en présence d'eau, à agiter le mélange résultant à une température entre 30 et 70 °C et éventuellement à transformer l'acide ainsi obtenu en l'un de ses sels.

4. Procédé pour l'obtention des dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à chauffer l'amide de formule:



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Alk et n sont tels que définis dans la revendication 1, avec de l'acide phosphoreux et du trichlorure de phosphore au sein d'un solvant inerte à une température comprise entre 50 et 100 °C, et éventuellement à transformer l'acide obtenu en l'un de ses sels.

5. Composition pharmaceutique à action anti-rhumatismale, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de l'acide méthylènediphosphonique de formule:



dans laquelle:

R_1 représente:

- un groupe alkyle en C_1-C_6
- un groupe cycloalkyle en C_5-C_7
- un groupe phényle éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe trifluorométhyle,
- un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre,

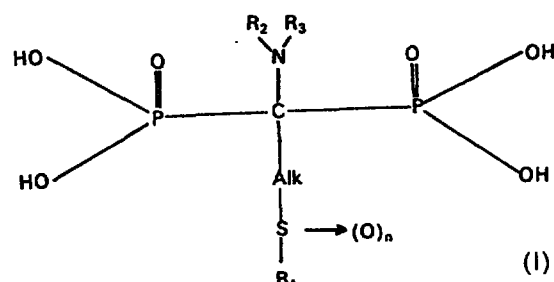
Alk désigne un groupe alkylène droit ou ramifié en C_1-C_6 .

R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 ou un groupe $-CONH_2$;

R_3 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe benzyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un chlore ou un méthyle;

ou encore R_2 et R_3 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où $m=4$ ou 5 enfin, n représente un nombre entier 0, 1 ou 2, ou un des sels dudit dérivé avec des bases organiques ou minérales, en association avec un véhicule pharmaceutique acceptable.

6. Composition pharmaceutique à action anti-rhumatismale, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre d'ingrédient actif, un dérivé de l'acide méthylènediphosphonique de formule:

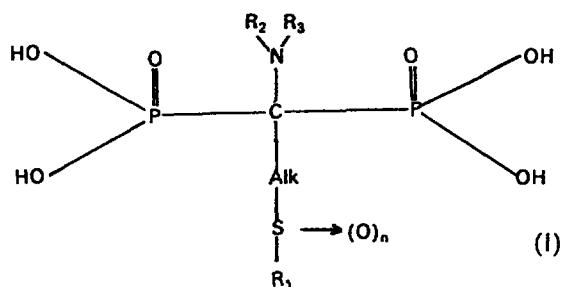


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Alk et n sont tels que définis à la revendication 5, ou un des sels dudit dérivé avec des bases organiques ou minérales, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient 10 à 500 mg dudit dérivé.

Revendications pour l'Etat contractant AT

1. Procédé pour l'obtention de dérivés de l'acide méthylène-diphosphonique répondant à la formule:



dans laquelle:

R_1 représente:

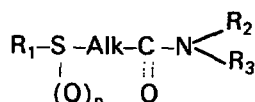
- un groupe alkyle en C_1-C_6
- un groupe cycloalkyle en C_5-C_7
- un groupe phényle éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe trifluorométhyle,
- un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre,

Alk désigne un groupe alkylène droit ou ramifié en C_1-C_6 .

R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 ou un groupe $-CONH_2$;

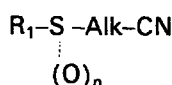
R_3 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe benzyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un chlore ou un méthyle;

ou encore R_2 et R_3 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où $m=4$ ou 5 enfin, n représente un nombre entier 0, 1 ou 2, à la condition que R_1 soit différent de CH_3 lorsque Alk est $-CH_2-CH_2-$, $R_2=R_3=H$ et $n=0$, et les sels desdits dérivés avec des bases minérales ou organiques, caractérisé en ce qu'il consiste à chauffer l'amide de formule:



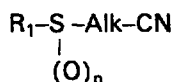
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Alk et n sont tels que définis ci-dessus avec de l'acide phosphoreux et du trichlorure de phosphore au sein d'un solvant inerte à une température comprise entre 50 et 100 °C et éventuellement à transformer l'acide ainsi obtenu en l'un de ses sels.

2. Procédé pour l'obtention de dérivés de l'acide méthylènediphosphonique de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R_2 et R_3 sont l'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à chauffer un nitrile de formule:



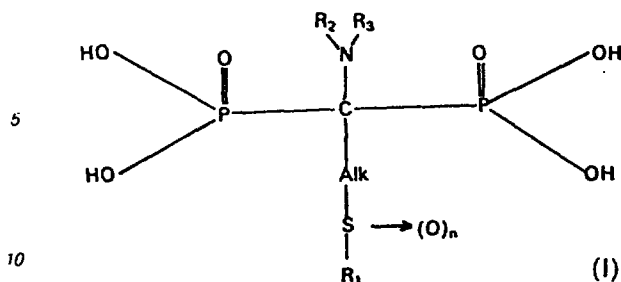
dans laquelle R_1 , Alk et n sont tels que définis ci-dessus en présence d'acide phosphoreux à une température comprise entre 140 et 200 °C et éventuellement à transformer l'acide obtenu en l'un de ses sels.

3. Procédé pour l'obtention de dérivés de l'acide méthylènediphosphonique de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R_2 et R_3 sont l'hydrogène, caractérisé en ce qu'il consiste à ajouter un nitrile de formule:



dans laquelle R_1 , Alk et n sont tels que définis dans la revendication 1, à une solution de tribromure de phosphore dans un solvant convenable en présence d'eau, à agiter le mélange résultant à une température entre 30 et 70 °C et éventuellement à transformer l'acide ainsi obtenu en l'un de ses sels.

4. Utilisation d'un dérivé de l'acide méthylène diphosphonique de formule:



dans laquelle:

R_1 représente:

- un groupe alkyle en C_1-C_6
- un groupe cycloalkyle en C_5-C_7
- un groupe phényle éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe trifluorométhyle,
- un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre,

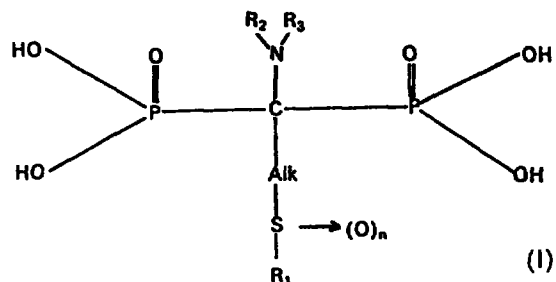
Alk désigne un groupe alkylène droit ou ramifié en C_1-C_6 .

R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 ou un groupe $-CONH_2$;

R_3 représente l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , un groupe benzyle ou un groupe phényle éventuellement substitué par un chlore ou un méthyle;

ou encore R_2 et R_3 pris ensemble représentent un groupe $(CH_2)_m$ où $m=4$ ou 5 enfin, n représente un nombre entier 0, 1 ou 2, ou de l'un de ses sels, avec des bases organiques ou minérales, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de compositions pharmaceutiques.

5. Utilisation d'un dérivé de l'acide méthylène diphosphonique de formule:

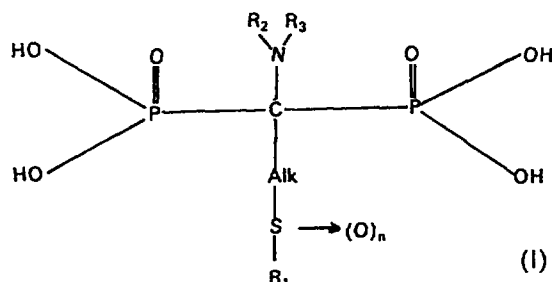


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Alk et n sont tels que définis à la revendication 4, ou de l'un de ses sels avec des bases organiques ou minérales, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de compositions pharmaceutiques ayant une action antirhumatismale.

Utilisation selon la revendication 5, pour la préparation de compositions pharmaceutiques contenant de 10 à 500 mg dudit dérivé ou de son sel.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE:

1. Methylendiphosphonsäure-Derivate der Formel



worin:

R₁ darstellt:

- eine C₁-C₆-Alkylgruppe
- eine C₅-C₇-Cycloalkylgruppe
- eine gegebenenfalls ein- oder mehrmals durch ein Halogen substituierte Phenylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Trifluormethylgruppe,
- einen Heterozyklus mit 5 bis 6 Ketten, umfassend 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff und Schwefel;

Alk für eine gerade oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe steht;

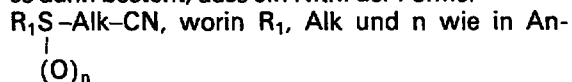
R₂ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine Gruppe -CONH₂ darstellt;

R₃ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Chlor oder ein Methyl substituierte Phenylgruppe bezeichnet;

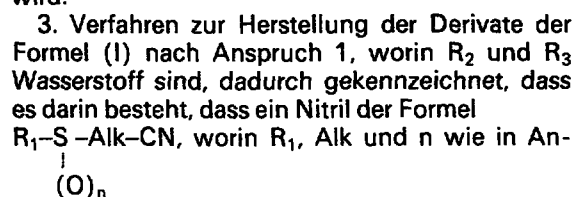
oder aber R₂ und R₃ zusammen genommen eine Gruppe (CH₂)_m, worin m=4 oder 5, darstellen;

und schliesslich n für eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 steht, mit der Massgabe, dass R₁ nicht CH₃ ist, wenn Alk für -CH₂-CH₂- steht, R₂=R₃=H und n=0, und die Salze der Derivate mit Mineral- oder organischen Basen.

2. Verfahren zur Herstellung der Derivate der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R₂ und R₃ Wasserstoff sind, dadurch gekennzeichnet, dass es darin besteht, dass ein Nitril der Formel

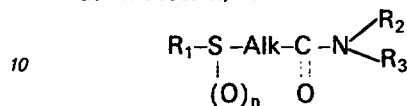


3. Verfahren zur Herstellung der Derivate der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R₂ und R₃ Wasserstoff sind, dadurch gekennzeichnet, dass es darin besteht, dass ein Nitril der Formel



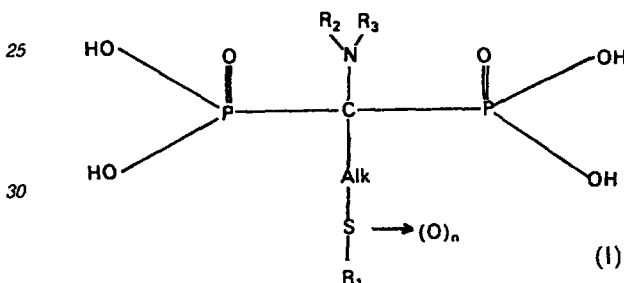
tierende Mischung bei einer Temperatur zwischen 30 und 70 °C gerührt und gegebenenfalls die so erhaltene Säure in eines ihrer Salze übergeführt wird.

4. Verfahren zur Herstellung der Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es darin besteht, dass das Amid der Formel



worin R₁, R₂, R₃, Alk und n wie in Anspruch 1 definiert sind, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel auf eine Temperatur zwischen 50 und 100 °C erhitzt und die erhaltene Säure gegebenenfalls in eines ihrer Salze übergeführt wird.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktives Ingrediens ein Methylendiphosphonsäure-Derivat der Formel



worin:

R₁ darstellt:

- eine C₁-C₆-Alkylgruppe
- eine C₅-C₇-Cycloalkylgruppe
- eine gegebenenfalls ein- oder mehrmal durch ein Halogen substituierte Phenylgruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Trifluormethylgruppe,
- einen Heterozyklus mit 5 bis 6 Ketten, umfassend 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff und Schwefel;

Alk für eine gerade oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe steht;

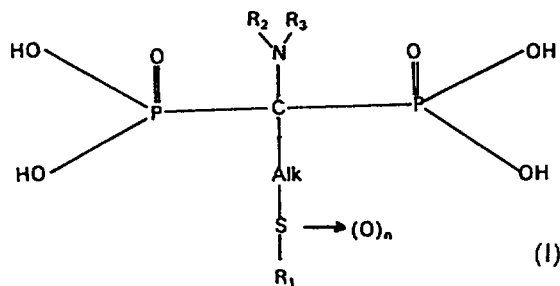
R₂ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine Gruppe -CONH₂ darstellt;

R₃ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Chlor oder ein Methyl substituierte Phenylgruppe bezeichnet;

oder aber R₂ und R₃ zusammen genommen eine Gruppe (CH₂)_m, worin m=4 oder 5, darstellen;

und schliesslich n für eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 steht; oder eines der Salze des Derivats von organischen oder Mineralbasen in Verbindung mit einem akzeptablen pharmazeutischen Vehikel enthält.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung mit antirheumatischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als aktives Ingrediens ein Methylendiphosphonsäure-Derivat der Formel

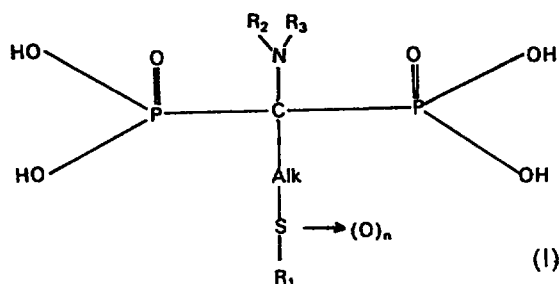


worin R_1 , R_2 , R_3 , Alk und n wie in Anspruch 5 definiert sind, oder eines der Salze des Derivats mit organischen oder Mineralbasen in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel enthält.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie 10 bis 500 mg des Derivats enthält.

Patentansprüche für den Vertragsstaat AT:

1. Verfahren zur Herstellung von Methylendiphosphonsäure-Derivaten der Formel



worin:

R_1 darstellt:

- eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe
- eine C_5 - C_7 -Cycloalkylgruppe
- eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch ein Halogen substituierte Phenylgruppe, eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, eine Trifluormethylgruppe,
- einen Heterozyklus mit 5 bis 6 Ketten, umfassend 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff und Schwefel;

Alk für eine gerade oder verzweigte C_1 - C_6 -Alkylengruppe steht;

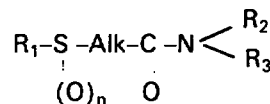
R_2 Wasserstoff, eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe oder eine Gruppe $-\text{CONH}_2$ darstellt;

R_3 Wasserstoff, eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Chlor oder ein Methyl substituierte Phenylgruppe bezeichnet;

oder aber R_2 und R_3 zusammen genommen eine Gruppe $(\text{CH}_2)_m$, worin $m=4$ oder 5, darstellen;

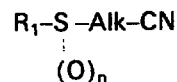
und schliesslich n für eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 steht, mit der Massgabe, dass R_1 nicht CH_3 ist, wenn Alk für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ steht, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ und $n=0$,

und der Salze der Derivate mit Mineral- oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet, dass es darin besteht, dass das Amid der Formel



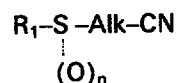
worin R_1 , R_2 , R_3 , Alk und wie oben definiert sind, mit phosphoriger Säure und Phosphortrichlorid in einem inerten Lösungsmittel auf eine Temperatur zwischen 50 und 100 °C erhitzt und die erhaltene Säure gegebenenfalls in eines ihrer Salze übergeführt wird.

2. Verfahren zur Herstellung von Methylendiphosphonsäure-Derivaten der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R_2 und R_3 Wasserstoff sind, dadurch gekennzeichnet, dass es darin besteht, dass ein Nitril der Formel



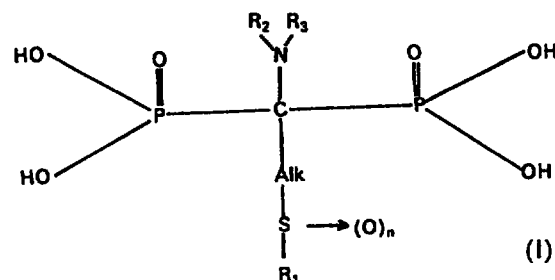
worin R_1 , Alk und n wie oben definiert sind, in Gegenwart von phosphoriger Säure auf eine Temperatur zwischen 140 °C und 200 °C erhitzt und die erhaltene Säure gegebenenfalls in eines ihrer Salze übergeführt wird.

3. Verfahren zur Herstellung von Methylendiphosphonsäure-Derivaten der Formel (I) nach Anspruch 1, worin R_2 und R_3 Wasserstoff sind, dadurch gekennzeichnet, dass es darin besteht, dass ein Nitril der Formel



worin R_1 , Alk und n wie in Anspruch 1 definiert sind, zu einer Phosphortribromidlösung in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart von Wasser gegeben wird, die resultierende Mischung bei einer Temperatur zwischen 30 und 70 °C gerührt und gegebenenfalls die so erhaltene Säure in eines ihrer Salze übergeführt wird.

4. Verwendung eines Methylendiphosphonsäure-Derivats der Formel



worin:

R_1 darstellt:

- eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe
- eine C_5 - C_7 -Cycloalkylgruppe
- eine gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch ein Halogen substituierte Phenylgruppe, eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, eine Trifluormethylgruppe,
- einen Heterozyklus mit 5 bis 6 Ketten, umfassend 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff und Schwefel;

Alk für eine gerade oder verzweigte C₁-C₆-Alkylengruppe steht;

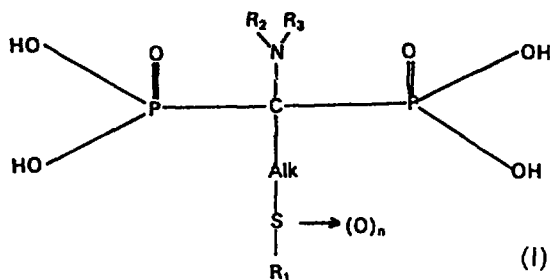
R₂ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine Gruppe -CONH₂ darstellt;

R₃ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Chlor oder ein Methyl substituierte Phenylgruppe bezeichnet;

oder aber R₂ und R₃ zusammen genommen eine Gruppe (CH₂)_m, worin m=4 oder 5, darstellen;

und schliesslich n für eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 steht; oder eines seiner Salze mit organischen oder Mineralbasen in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

5. Verwendung eines Methylendiphosphonsäure-Derivats der Formel

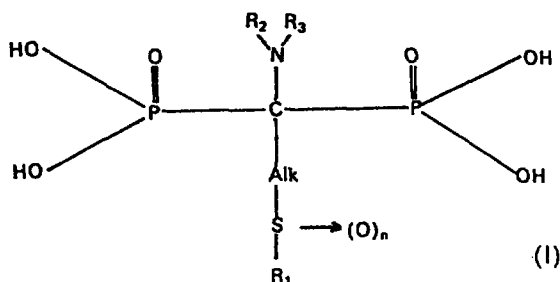


worin R₁, R₂, R₃, Alk und n wie in Anspruch 4 definiert sind, oder eines der Salze des Derivats mit organischen oder Mineralbasen in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen mit antirheumatischer Wirkung.

6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend 10 bis 500 mg des Derivats oder seines Salzes.

Claims for the contracting states: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Methylendiphosphonic acid derivatives of the formula:



in which:

R₁ represents:

- a C₁-C₆ alkyl group,
- a C₅-C₇ cycloalkyl group,
- a phenyl group optionally monosubstituted or polysubstituted by a halogen, a C₁-C₆ alkyl group or a trifluoromethyl group, or
- a 5-membered or 6-membered heterocycle containing 1 or 2 heteroatoms chosen from nitrogen and sulfur,

Alk denotes a linear or branched C₁-C₆ alkylene group,

R₂ represents hydrogen, a C₁-C₆ alkyl group or a -CONH₂ group,

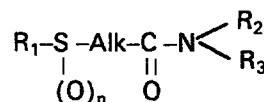
R₃ represents hydrogen, a C₁-C₆ alkyl group, a benzyl group or a phenyl group optionally substituted by a chlorine or a methyl group;

or alternatively R₂ and R₃, taken together, represent a (CH₂)_m group, in which m=4 or 5, and finally n represents 0 or the integer 1 or 2, with the proviso that R₁ is different from CH₃ if Alk is -CH₂-CH₂-, R₂=R₃=H and n=0, and the salts of the said derivatives with inorganic or organic bases.

2. A process for the preparation of the derivatives of the formula (I) according to claim 1, in which R₂ and R₃ are hydrogen, characterized in that it consists in heating a nitrile of the formula R₁S-Alk-CN, in which R₁, Alk and n are as defined in claim 1, in the presence of phosphorous acid, at a temperature of between 140 °C and 200 °C, and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

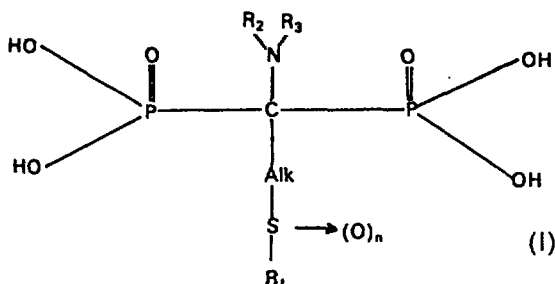
3. A process for the preparation of the derivatives of the formula (I) according to claim 1, in which R₂ and R₃ are hydrogen, characterized in that it consists in adding a nitrile of the formula R₁S-Alk-CN, in which R₁, Alk and n are as defined in claim 1, to a solution of phosphorus tribromide in a suitable solvent, in the presence of water, in stirring the resulting mixture at a temperature of between 30 and 70 °C and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

4. A process for the preparation of the derivatives according to claim 1, characterized in that it consists in heating the amide of the formula:



in which R₁, R₂, R₃, Alk and n are as defined in claim 1, with phosphorous acid and phosphorus trichloride, in an inert solvent, at a temperature of between 50 and 100 °C, and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

5. A pharmaceutical composition, characterized in that it contains, as the active ingredient, a methylenediphosphonic acid derivative of the formula:



Alk für eine gerade oder verzweigte C₁-C₆-Alkylengruppe steht;

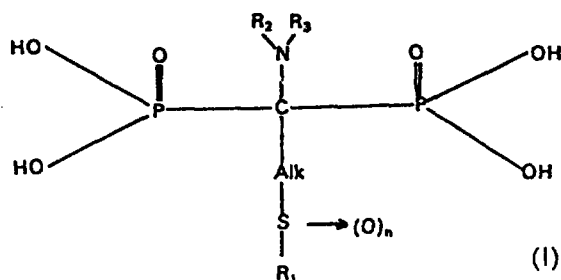
R₂ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine Gruppe -CONH₂ darstellt;

R₃ Wasserstoff, eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Chlor oder ein Methyl substituierte Phenylgruppe bezeichnet;

oder aber R₂ und R₃ zusammen genommen eine Gruppe (CH₂)_m, worin m=4 oder 5, darstellen;

und schliesslich n für eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 steht; oder eines seiner Salze mit organischen oder Mineralbasen in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

5. Verwendung eines Methylendiphosphonsäure-Derivats der Formel

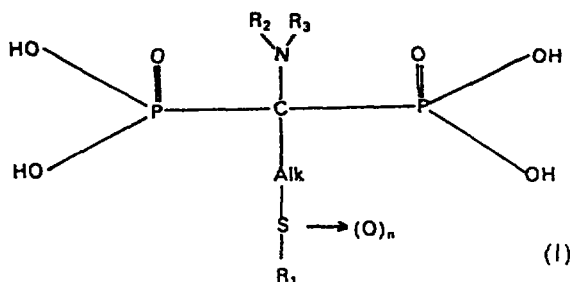


worin R₁, R₂, R₃, Alk und n wie in Anspruch 4 definiert sind, oder eines der Salze des Derivats mit organischen oder Mineralbasen in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Vehikel zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen mit antirheumatischer Wirkung.

6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend 10 bis 500 mg des Derivats oder seines Salzes.

Claims for the contracting states: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Methylendiphosphonic acid derivatives of the formula:



in which:

R₁ represents:

- a C₁-C₆ alkyl group,
- a C₅-C₇ cycloalkyl group,
- a phenyl group optionally monosubstituted or polysubstituted by a halogen, a C₁-C₆ alkyl group or a trifluoromethyl group, or
- a 5-membered or 6-membered heterocycle containing 1 or 2 heteroatoms chosen from nitrogen and sulfur,

Alk denotes a linear or branched C₁-C₆ alkylene group.

R₂ represents hydrogen, a C₁-C₆ alkyl group or a -CONH₂ group,

R₃ represents hydrogen, a C₁-C₆ alkyl group, a benzyl group or a phenyl group optionally substituted by a chlorine or a methyl group;

or alternatively R₂ and R₃, taken together, represent a (CH₂)_m group, in which m=4 or 5, and finally n represents 0 or the integer 1 or 2, with the proviso that R₁ is different from CH₃ if Alk is -CH₂-CH₂-, R₂=R₃=H and n=0, and the salts of the said derivatives with inorganic or organic bases.

2. A process for the preparation of the derivatives of the formula (I) according to claim 1, in which R₂ and R₃ are hydrogen, characterized in that it consists in heating a nitrile of the formula R₁S-Alk-CN, in which R₁, Alk and n are as de-

(O)_n

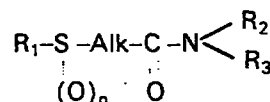
fined in claim 1, in the presence of phosphorous acid, at a temperature of between 140 °C and 200 °C, and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

3. A process for the preparation of the derivatives of the formula (I) according to claim 1, in which R₂ and R₃ are hydrogen, characterized in that it consists in adding a nitrile of the formula R₁S-Alk-CN, in which R₁, Alk and n are as de-

(O)_n

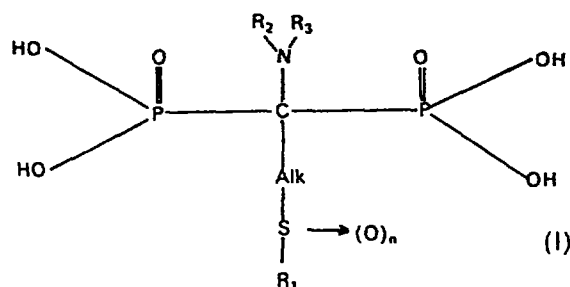
fined in claim 1, to a solution of phosphorus tribromide in a suitable solvent, in the presence of water, in stirring the resulting mixture at a temperature of between 30 and 70 °C and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

4. A process for the preparation of the derivatives according to claim 1, characterized in that it consists in heating the amide of the formula:



in which R₁, R₂, R₃, Alk and n are as defined in claim 1, with phosphorous acid and phosphorus trichloride, in an inert solvent, at a temperature of between 50 and 100 °C, and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

5. A pharmaceutical composition, characterized in that it contains, as the active ingredient, a methylenediphosphonic acid derivative of the formula:



in which:

R_1 represents:

- a C_1 - C_6 alkyl group,
- a C_5 - C_7 cycloalkyl group,
- a phenyl group optionally monosubstituted or polysubstituted by a halogen, a C_1 - C_6 alkyl group or a trifluoromethyl group, or
- a 5-membered or 6-membered heterocycle containing 1 or 2 heteroatoms chosen from nitrogen and sulfur,

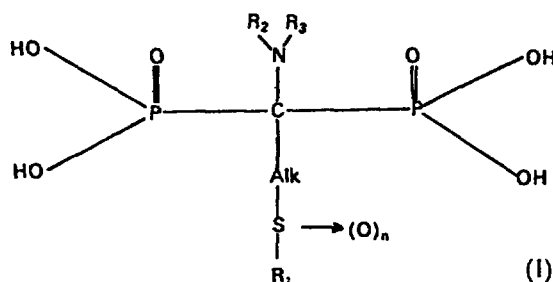
Alk denotes a linear or branched C_1 - C_6 alkylene group.

R_2 represents hydrogen, a C_1 - C_6 alkyl group or a $-CONH_2$ group,

R_3 represents hydrogen, a C_1 - C_6 alkyl group, a benzyl group or a phenyl group optionally substituted by a chlorine or a methyl group;

or alternatively R_2 and R_3 , taken together, represent a $(CH_2)_m$ group, in which m 4 or 5, and finally n represents 0 or the integer 1 or 2, or one of the salts of the said derivative with organic or inorganic bases, in association with a pharmaceutically acceptable vehicle.

6. A pharmaceutical composition having an anti-rheumatic action, characterized in that it contains, as the active ingredient, a methylenediphosphonic acid derivative of the formula:

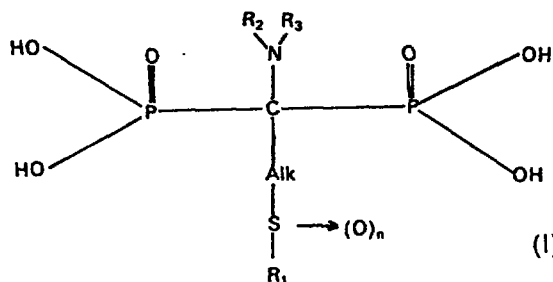


in which R_1 , R_2 , R_3 and Alk and n are such as defined in claim 5, or one of the salts of said derivative with organic or inorganic bases, in association with a pharmaceutically acceptable vehicle.

7. A composition according to claim 6, characterized in that it contains 10 to 500 mg of the said derivative.

Claims for the contracting state: AT

1. Process for the preparation of methylenediphosphonic acid derivatives of the formula:



in which:

R_1 represents:

- a C_1 - C_6 alkyl group,

- a C_5 - C_7 cycloalkyl group,

- a phenyl group optionally monosubstituted or polysubstituted by a halogen, a C_1 - C_6 alkyl group or a trifluoromethyl group, or

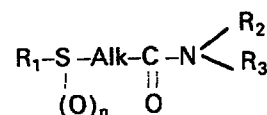
- a 5-membered or 6-membered heterocycle containing 1 or 2 heteroatoms chosen from nitrogen and sulfur,

Alk denotes a linear or branched C_1 - C_6 alkylene group,

R_2 represents hydrogen, a C_1 - C_6 alkyl group or a $-CONH_2$ group,

R_3 represents hydrogen, a C_1 - C_6 alkyl group, a benzyl group or a phenyl group optionally substituted by a chlorine or a methyl group;

or alternatively R_2 and R_3 , taken together, represent a $(CH_2)_m$ group, in which $m=4$ or 5 , and finally n represents 0 or the integer 1 or 2, with the proviso that R_1 is different from CH_3 if Alk is $-CH_2-CH_2-$, $R_2=R_3=H$ and $n=0$, and the salts of the said derivatives with inorganic or organic bases, characterized in that it consists in heating the amide of the formula:



in which R_1 , R_2 , R_3 and Alk and n are such as defined above with phosphorous acid and phosphorus trichloride, in an inert solvent, at a temperature of between 50 and 100 °C and if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

2. A process for the preparation of methylenediphosphonic acid derivatives of the formula (I) according to claim 1, in which R_2 and R_3 are hydrogen, characterized in that it consists in heating a nitrile of the formula $R_1-S-Alk-CN$, in which



R_1 , Alk and n are as defined above, in the presence of phosphorous acid, at a temperature of between 140 °C and 200 °C, and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

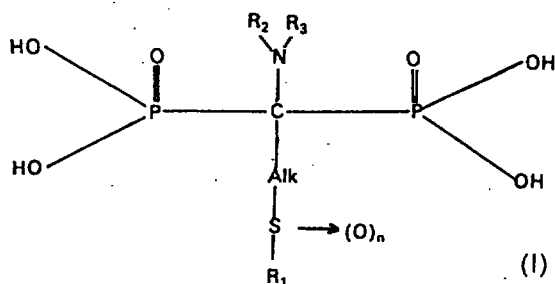
3. A process for the preparation of methylenediphosphonic acid derivatives of the formula (I) according to claim 1, in which R_2 and R_3 are hydrogen, characterized in that it consists in adding a nitrile of the formula $R_1-S-Alk-CN$, in which R_1 ,



Alk and n are as defined in claim 1, to a solution of phosphorus tribromide in a suitable solvent, in the presence of water, in stirring the resulting mixture at a temperature of between 30 and 70 °C and, if appropriate, in converting the resulting acid to one of its salts.

4. Use of a methylenediphosphonic acid derivative of the formula:





in which:

R_1 represents:

- a $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl group,
- a $\text{C}_5\text{--C}_7$ cycloalkyl group,
- a phenyl group optionally monosubstituted or polysubstituted by a halogen, a $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl group or a trifluoromethyl group, or
- a 5-membered or 6-membered heterocycle containing 1 or 2 heteroatoms chosen from nitrogen and sulfur,

Alk denotes a linear or branched $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylene group,

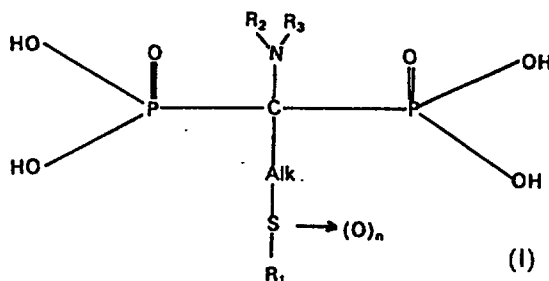
R_2 represents hydrogen, a $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl group or a --CONH_2 group,

R_3 represents hydrogen, a $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl group, a benzyl group or a phenyl group optionally substituted by a chlorine or a methyl group;

or alternatively R_2 and R_3 , taken together, represent a $(\text{CH}_2)_m$ group, in which $m=4$ or 5 , and

finally n represents 0 or the integer 1 or 2, or one of the salts of the said derivative with organic or inorganic bases, in association with a pharmaceutically acceptable vehicle, for the preparation of pharmaceutical compositions.

5. Use of a methylenediphosphonic acid derivative of the formula:



in which R_1 , R_2 , R_3 , Alk and n are as defined in claim 4, or one of the salts thereof with organic or inorganic bases, in association with a pharmaceutically acceptable vehicle, for the preparation of pharmaceutical compositions having an anti-rheumatic action.

6. Use according to claim 5, for the preparation of pharmaceutical compositions containing 10 to 500 mg of the said derivative, or the salt thereof.

