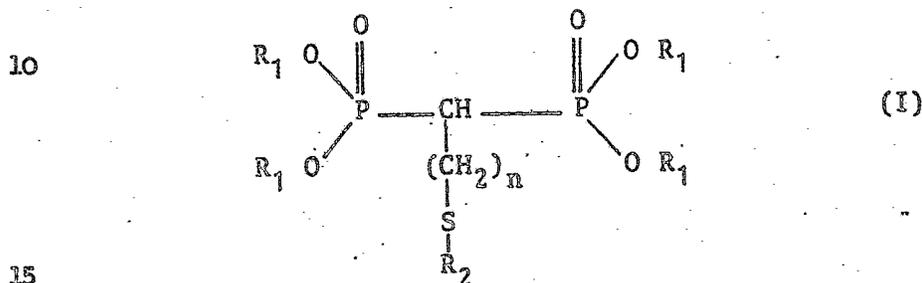


Produits anti-inflammatoires, dérivés de l'acide méthylènediphosphonique et leur procédé de préparation.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'acide méthylènediphosphonique doués de propriétés thérapeutiques permettant leur utilisation dans le traitement des manifestations de l'inflammation.

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



dans laquelle :

20 . R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyl inférieur droit ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

. n est égal à 0, 1, 2, 3 ;

25 . R₂ représente :

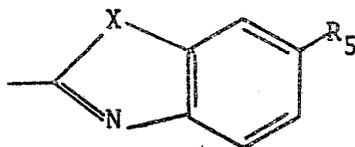
- un groupe alkyl éventuellement substitué par un groupe hydroxyle,

ou un groupe $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$ où R₃ et R₄ considérés

30 indépendamment, représentent l'hydrogène ou un groupe alkyl inférieur ;

- un groupe phényl éventuellement substitué par un halogène, un groupe alkyl inférieur, alcoxy inférieur ou encore par un groupe NH_2 ou un groupe COOH ;
- un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant un ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre ;
- un hétérocycle à 5 chaînons condensé avec un noyau benzénique et répondant à la formule :

10



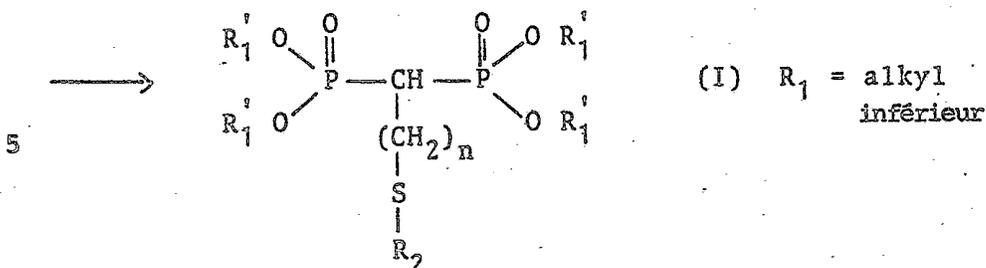
- 15 où X peut représenter l'oxygène, l'azote ou le soufre et R_5 désigne l'hydrogène ou un atome d'halogène de préférence le chlore.

- 20 Lorsque R_1 représente l'hydrogène, les acides de formule (I) sont susceptibles de fournir des sels avec les bases minérales ou organiques. Ces sels font partie intégrante de l'invention.

- 25 La présente invention comporte également un procédé de préparation des composés de formule (II) représentée par le schéma réactionnel suivant :



$R_1' = \text{alkyl inférieur}$



10 On utilise comme produit de départ un ester d'alkyl inférieur de l'acide méthylènediphosphonique 1 dont on prépare le dérivé sodé correspondant par action d'un agent de sodation tel que l'hydrure de sodium au sein d'un solvant convenable tel
15 qu'un hydrocarbure benzénique de préférence le toluène ou encore dans le diméthylformamide.

La réaction est effectuée à une température comprise entre 0 et 50°C et de préférence à température ambiante (20°C)

20 On effectue ensuite la substitution par le groupe $-(\text{CH}_2)_n - \text{S} - \text{R}_2$ à partir du dérivé sodé obtenu ci-dessus et non isolé.

25 Lorsque $n = 0$, on fait réagir sur le dérivé sodé le disulfure $\text{R}_2\text{S} - \text{S} - \text{R}_2$ au sein du solvant utilisé pour préparer le dérivé sodé. La température et la durée de réaction varient notablement suivant les réactifs utilisés. La température de réaction est située entre 20°C et la température d'ébullition
30 du solvant, tandis que la durée de réaction varie de quelques heures à plusieurs jours.

Lorsque n est autre que 0, on fait agir sur le dérivé sodé un composé halogéné $\text{Hal}(\text{CH}_2)_n\text{---S---R}_2$ à une température comprise entre la température ambiante et celle de reflux du solvant.

5 Enfin, lorsque n = 3 une variante du procédé consiste à substituer l'ester diphosphonique comme indiqué par un halogénure d'allyle puis à faire réagir ensuite le thiol R_2SH sur l'allyle diphosphonate ainsi obtenu. Lorsque le thiol R_2SH utilisé est
10 volatile, on peut être amené à opérer dans un autoclave à une température comprise entre 80 et 150°C.

Dans tous les cas, lorsque le groupement $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---S---R}_2$ introduit comporte des substituants susceptibles de réagir, ils
15 doivent être préalablement bloqués par un réactif qui peut être ensuite facilement éliminé.

Ainsi, les groupes OH peuvent être bloqués par exemple par formation d'un éther du dihydropyranne et les groupes carboxyles peuvent être bloqués sous forme de sel de sodium.
20

A partir des composés (I) où R_1 est alkyle, on passe aux composés (I) où R_1 représente l'hydrogène par saponification.

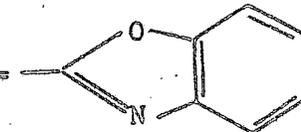
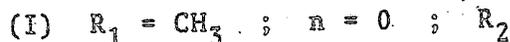
25 On opère par chauffage au reflux de l'ester dans l'acide chlorhydrique dilué pendant une période variant suivant les cas de quelques heures à 24 heures. Après isolement par évaporation, l'acide ainsi obtenu peut être transformé de façon connue en l'un de ses sels. On opère dans un solvant chaud de façon à ce que le
30 sel cristallise par refroidissement.

Les exemples suivants non limitatifs sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

EXEMPLE 1 :

Benzoxazolyl-2 thiométhylène diphosphonate de
tétraméthyle. (SR 41625)

5



Dans un mélange de 24 g de méthylène diphosphonate de tétraméthyle et 50 ml de diméthylformamide, on ajoute sous atmosphère d'azote et à 15°C, 2,5 g d'hydrure de sodium. On laisse sous agitation pendant 1 heure à 15°C puis on ajoute à 20°C 44 g de dibenzoxazolyl-2 disulfure. On poursuit l'agitation à 25°C pendant 68 heures puis on évapore le diméthylformamide à 20°C sous vide. Le résidu dissous dans le chlorure de méthylène est chromatographié sur une colonne de 500 g de silice.

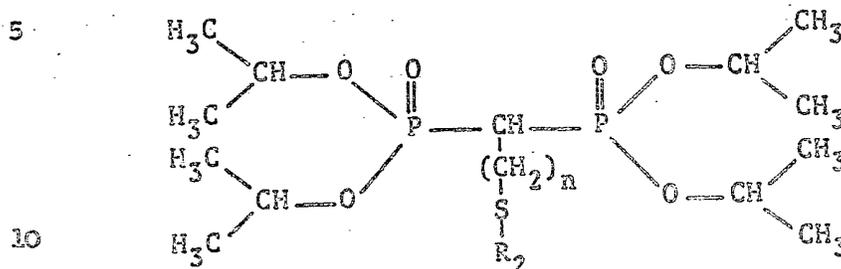
En éluant avec du chlorure de méthylène on élimine les produits de départ n'ayant pas réagi puis en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-éthanol 96-4 (vol/vol) on obtient le produit attendu encore impur.

On purifie en effectuant une nouvelle chromatographie sur 160 g de silice. Avec le mélange solvant chlorure de méthylène-éthanol 97-3 (vol/vol) on obtient un produit qui cristallise en refroidissant la solution à 0°C ; F : 76-8°C.

En opérant de la même façon avec l'ester tétraisopropylique de l'acide méthylène diphosphonique et en faisant varier le disulfure utilisé, on obtient les différents esters réunis dans le tableau 1.

.../...

TABLEAU 1

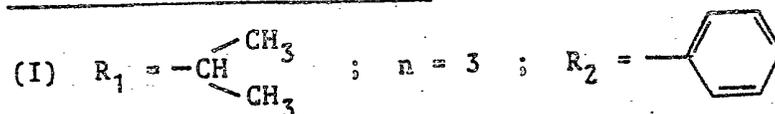


15	N° de Code	n	R ₂	Conditions opératoires (température et temps de chauffage)	Caractéristiques physiques
20	SR-41265	0		90°C - 5 heures	140°C (acétonitrile)
25	SR-41452	0		25°C - 6 heures	Huile jaune Chromatographie sur couche mince de silice ACCEIT- Et CH 0-2 (vol/ vol). Rf = 0,7

EXEMPLE 2 :

30

Phénylthio-4 butylène diphosphonate-1,1
de tétra-isopropyle. (SR 41341)



35

On prépare le dérivé sodé du méthylène dirhosphonate de tétraisopropyle (34,4 g) comme dans l'exemple 1, puis on ajoute

.../...

28,7 g de bromo-1 phénylthio-3 propane et chauffe à 100°C pendant 1 heure,

On évapore le solvant à siccité sous vide, puis on reprend le résidu dans 500 ml d'eau et extrait avec du chlorure de méthylène. On sépare la phase organique, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous vide. Le résidu est chauffé à 130°C sous vide poussé pour éliminer les produits volatils, puis on chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange chloroforme-méthanol 99-1 (vol/vol).

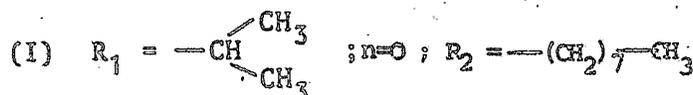
10

On obtient ainsi une huile (23g) qu'on purifie à nouveau par chromatographie sur gel de silice avec le même système solvant. Par chromatographie sur couche mince de silice avec le système solvant butanone-2-eau 95-5 (vol/vol), on obtient une tâche de Rf 0,57.

EXEMPLE 3 :

n-Octylthiométhylène diphosphonate de tétraisopropyle. (SR 41454)

20



On opère suivant la méthode de l'exemple 1 en utilisant comme solvant un mélange de toluène anhydre et de diméthylformamide.

25

Après chauffage pendant 16 heures à 100°C, on obtient par le même traitement le produit attendu sous forme d'huile caractérisée en chromatographie sur couche mince de silice dans le système solvant acétate d'éthyle-éthanol 8-2 (vol/vol) par un Rf de 0,65.

30

De même, en remplaçant le dioctyldisulfure par une quantité équivalente de di p-tolyldisulfure, on obtient de même le p-tolythiométhylène diphosphonate de tétraisopropyle

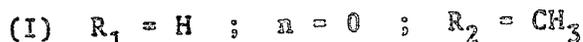
(SR 41455), huile caractérisée en chromatographie sur couche mince de silice par un système solvant acétate d'éthyle-éthanol 8-2 (vol/vol) par un Rf de 0,57.

EXEMPLE 4 :

=====

5

Acide méthylthiométhylène disphosphonique
tri sel de tertiobutylamine. (SR 41036)



10

Dans un mélange de 8,8 g de méthylène diphosphonate de tétraisopropyle et 25 ml de toluène, on ajoute à 0°C, 0,65 g d'hydruure de sodium puis on agite durant 1 heure à 15°C. On ajoute 25 ml de diméthyldisulfure puis chauffe à 60°C durant 24 heures. On concentre à siccité sous vide, puis on reprend le résidu dans 15 250 ml d'éther isopropylique. On filtre un insoluble et concentre à siccité. On chromatographie sur colonne d'alumine (150 g). On élue d'abord avec de l'éther isopropylique pour éliminer des impuretés puis avec du chlorure de méthylène fournissant le produit attendu.

20

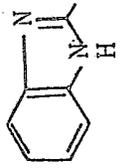
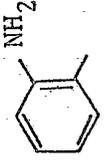
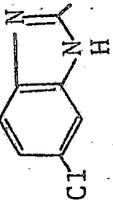
On chauffe au reflux pendant 5 heures, 3 g de l'ester obtenu ci-dessus dans 12 ml de solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N. On lave la solution 3 fois avec 30 ml de pentane, puis on décolore la phase aqueuse avec du charbon activé et concentre 25 sous vide à siccité.

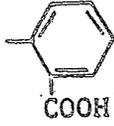
On salifie l'acide brut ainsi obtenu en y ajoutant 2,4 g de tertiobutylamine dans 200 ml d'éthanol absolu bouillant. Par refroidissement, on obtient le tri sel de tertiobutylamine 30 sous forme d'un solide incolore ; F : 212°C.

De la même façon, en faisant varier les disulfures utilisés, on prépare les acides (I) réunis dans le tableau 2.

.../...

H

N° de code	n	R ₂	Conditions opératoires		Produit isolé
			Substitution temp. et durée	hydrolyse conc. et durée	
SR 41263	0		20°C 24 h	HCl 6N 12 h	Acide libre F > 300°C
SR 41388	0		20°C 4 h	HCl 10N 12 h	Acide libre F : 272°C (dec) (cristallise avec 1 molécule d'eau)
SR 41480	0		20°C 16 h	HCl 6N 16 h	Acide libre F > 260°C
SR 41552	0	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	20°C 18 h	HCl 12N 20 h	Sel de tertio-butylamine F : 218°C

N° de Code	n	R ₂	Hydrolyse Conc. HCl et durée	Produit isolé
SR 41421	0	$-(CH_2)_7CH_3$	HCl 12N 16 h	Acide libre F:155-160°C
SR 41456	0		HCl 12N 16 h	Di sel de t. butylamine F:255-260°C(dec)
SR 41272	0		HCl 6N 8 h	Tri sel de t. butylamine 198-202°C

EXEMPLE 8 :

Acide hexa-décylthiométhylène diphosphonique monosel d'ammonium. (SR 41453)

(I) $R_1 = H$; $n = 0$; $R_2 = (CH_2)_{15} \cdot CH_3$

On opère selon le procédé de l'exemple 4 mais en utilisant comme solvant un mélange de toluène et de diméthylformamide 40-2 (vol/vol).

Après chauffage à 100°C pendant 20 heures, on obtient l'ester correspondant qui est hydrolysé par chauffage au reflux pendant 15 heures avec HCl 12N. L'acide brut dissous dans l'ammoniaque fournit un monosel d'ammonium ; F : 103-110°C.

De la même façon, en faisant varier le disulfure utilisé on obtient : l'acide décylthiométhylène diphosphonique isolé sous forme de disel de t.butylamine (SR 41457). F: 170-175°C.

EXEMPLE 9 :

Acide (hydroxy-2 éthyl thio)méthylène diphosphonique,
disel de tertiobutylamine. (SR 41318)

5 (I) $R_1 = H$; $n = 0$; $R_2 = HO - CH_2CH_2 -$

a) - On chauffe à 70°C pendant 1 minute le mélange de 35 g de di (hydroxy-2 éthyl) disulfure, 80 ml de dihydro-3,4 2H pyranne et 0,1 g d'acide para toluène sulfonique.

10 On refroidit à 40°C et agite pendant 10 minutes. On verse dans 200 ml d'eau et extrait avec de l'éther. On sèche la solution étherée et évapore le solvant à siccité pour obtenir 71 g du disulfure ayant ses 2 fonctions alcool bloquées sous forme d'éther de dihydro-3,4 2H pyrannyle.

15 b) - On effectue la condensation de disulfure ci-dessus sur le méthylène diphosphonate de tétraisopropyle selon la technique de l'exemple 5 en maintenant à 20°C pendant 3 heures.

20 c) - Le produit obtenu au paragraphe précédent (18 g) est dissout dans 150 ml de méthanol et on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe au reflux 1 heure puis concentre le méthanol et verse dans 200 ml d'eau. On extrait 2 fois au chlorure de méthylène, sèche la solution et concentre à siccité. On obtient ainsi 13 g de l'ester déprotégé.

d) - On saponifie l'ester comme indiqué dans l'exemple 4 en chauffant au reflux avec de l'acide chlorhydrique 6N pendant 16 heures.

30 L'acide ainsi obtenu, traité par la tertiobutylamine dans l'éthanol conduit au disel SR 41318 ; F : 168°C.

EXEMPLE 10 :

Acide méthylthio méthylène diphosphonique di sel de sodium. (SR 41553)



5

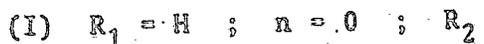
On dissout 5 g d'acide méthylthiométhylène diphosphonique (exemple 4) dans 50 ml d'eau distillée contenant 1,8 g de soude en solution.

10

On filtre la solution, puis on ajoute 200 ml de méthanol et laisse cristalliser. On essore le précipité et on le lave avec du méthanol. On sèche à 80°C sous vide et obtient ainsi le disel de sodium cristallisant avec 1/2 molécule d'eau ; F₇ 270°C.

15 EXEMPLE 11 :

Acide benzothiazolyl-2 thiométhylène diphosphonique, tri sel de tertiobutylamine. (SR 41481)



20

a) - di (benzothiazolyl-2) disulfure.

A une solution de 30 g de mercapto-2 benzothiazole et 1,6 g de soude dans 800 ml d'éthanol absolu, on ajoute goutte à goutte la solution de 20 g d'iode et 115 g d'iodure de potassium dans 400 ml d'eau. Après la fin de l'addition, on agite 30 minutes à température ambiante puis on essore le précipité qu'on lave avec de l'éthanol puis avec de l'éther.

30

Après séchage, on obtient 28 g de disulfure ; F : 174°C.

b) - On condense le disulfure ci-dessus sur le méthylène diphosphonate de tétraméthyle selon la technique de l'exemple 5 (chauffage 2 heures à 20°C).

35

c) - A une solution de 6,5 g de l'ester tétraméthylrique obtenu ci-dessus dans 80 ml de tétrachlorure de carbone, on ajoute, sous atmosphère d'azote à une température de 10°C, 7 ml de bromure de triméthylsilyle et on agite 30 minutes à cette température.

On ajoute 10 ml d'eau, sépare la phase aqueuse et lave celle-ci avec de l'éther. Par évaporation de la phase aqueuse, on obtient 4 g de l'acide attendu. Celui-ci est transformé en trisiel par action de la t. butylamine dans l'éthanol ;
10F : 202-204°C.

De la même façon, en utilisant le di(thienyl-2) disulfure, on obtient finalement l'acide thienyl-2 thio méthylène diphosphonique isolé sous forme de trisiel de tertibutylamine cristallisant avec 2 molécules d'eau (SR 41549) ; F : 210°C.

15

EXEMPLE 12 :

Acide (méthylthio)-4 butylidène diphosphonique-1,1
sel de t. butylammonium. (SR 41177)

20

(I) $R_1 = H$; $n = 3$; $R_2 = CH_3$

a) - Butène-3 ylidiène dirhosphonate-1,1 de
tétra isopropyle.

25

Dans un mélange de 6,8 g de méthylène diphosphonate de tétraisopropyle, et 20 ml de toluène, on ajoute, à 10°C en 5 minutes, 0,5 g d'hydrure de sodium. On agite à 15°C pendant 1 heure puis introduit 15,5 ml de bromure d'allyle et agite à 20°C durant 20 heures.

30

On reprend le mélange réactionnel dans 100 ml d'éther isopropylique et 50 ml d'eau. On décante la phase organique qu'on lave 3 fois avec 50 ml d'eau puis sèche et évapore à siccité. On obtient une huile (4,5 g) qu'on distille sous vide ;

Eb/0,02 mm : 108-110°C.

35

17

b) - (Méthylthio)-4butylidène diphosphonate-1,1
de tétraisopropyle.

On chauffe à 130°C durant 20 heures dans un autoclave le mélange de 4,5 g du produit obtenu ci-dessus, 50 ml
5 de méthylmercaptan et 0,1 g de peroxyde de benzoyle.

Après la fin de la réaction, on distille le mélange réactionnel sous vide très poussé et on recueille la frac-
tion (3,6 g) qui distille entre 120 et 130°C sous 2×10^{-5} mm de
mercure.

10

c) - On chauffe à reflux durant 14 heures un mélange de 3,6 g de l'ester obtenu ci-dessus et 14 ml d'acide chlorhydrique 8N. On évapore à siccité sous vide et reprend le résidu dans 30 ml d'eau et 30 ml d'éther.

15

On sépare la phase aqueuse, on la traite au charbon actif et évapore à nouveau à siccité. Le résidu repris dans 20 ml d'éthanol est traité par 2,5 ml de tertiobutylamine. Par addition de 20 ml d'éther on obtient 1,4 g du sel attendu ;
F : 190°C.

20

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

ETUDE IN VITRO.

25

L'étude in vitro est basée sur le fait que des chondrocytes en culture sécrètent des protéinases neutres après stimulation par un facteur nommé "chondrocyte stimulating factor" synthétisé par des macrophages péritonéaux.

30

L'implication de ce type de stimulation dans les maladies rhumatismales a été clairement démontrée dans de nombreuses publications.

35

Le principe du test consiste donc à étudier la

sécrétion de protéinases neutres par les chondrocytes stimulés traités par les produits en comparaison avec la sécrétion des chondrocytes stimulés non traités.

5 Le protocole suivant a été utilisé.

- Préparation des chondrocytes.

10 Les chondrocytes sont isolés à partir de cartilage de septum nasal de veau par digestion enzymatique et sont mis en culture dans du milieu DMEM à 10% de sérum de veau, à une densité de 5×10^5 cellules par boîte de Petri de 10 cm. Le milieu de culture est renouvelé toutes les 48 heures.

15 Après une semaine de culture, les cellules sont sub-cultivées par traitement à la trypsine EDTA. Les cellules sont remises en culture dans du milieu DMEM à 10% de sérum de veau foetal à une densité de 2×10^5 cellules par puit de 16 mm. La confluence est réalisée après 3 jours de culture.

20 - Préparation du milieu conditionné de macrophages péritonéaux.

25 Les macrophages péritonéaux de lapin sont obtenus selon la méthode décrite par DESHMUKH-PHADKE et al., Biochemical Biophysical Research Communication, 85, 490-6, (1978).

Après culture, le milieu contenant le "chondrocyte stimulating factor" est récupéré, filtré sur Millipore 0,22 μ et congelé à -20°C .

30 - Stimulation des Chondrocytes.

On utilise le protocole décrit par PHADKE et al, Biochemical Pharmacology, 28, 3671-3, (1979).

35 Les produits à tester sont introduits dans le milieu de culture en même temps que le milieu d'activation à la concentration de 5×10^{-4} M

- Dosage des protéinases neutres.

On utilise le protocole de VAFS et al. Biochemical Journal, 172, 261, (1978).

Les résultats obtenus avec divers produits de l'invention sont réunis dans le tableau 5. Ils sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la sécrétion de protéinases neutres par les chondrocytes stimulés traités par les produits à étudier par rapport à celle de chondrocytes stimulés non traités par les produits.

10

TABLEAU 5

15	N° de code du produit	Chondrocyte en culture % d'inhibition	N° de code du produit	Chondrocyte en culture % d'inhibition
	SR 41 036	72 ± 8	SR 41 319	85 ± 1
	SR 41 100	20 ± 1	SR 41 179	75 ± 7
20	SR 41 421	97 ± 2	SR 41 264	50 ± 10
	SR 41 457	95 ± 3	SR 41 263	90 ± 1
	SR 41 453	40 ± 2	SR 41 480	56 ± 9
25	SR 41 266	68 ± 8	SR 41 481	74 ± 9
	SR 41 344	31 ± 6	SR 41 177	69 ± 4
	SR 41 482	83 ± 6	SR 41 342	99 ± 1
30	SR 41 456	98 ± 2	SR 41 388	90 ± 1

ETUDE IN VIVO: Arthrite à l'adjuvant.

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

5

Protocole.

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

10

Après 15 jours, on trie les animaux présentant les symptômes d'arthrite les plus marqués. Ces rats sont répartis en lots de 5 animaux, puis chaque groupe est traité par le produit à étudier à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 6 jours par semaine par voie cutanée. Un des groupes ne reçoit que le solvant et sert de témoin.

15

Après 3 semaines de traitement, les animaux sont sacrifiés et la patte arrière droite est sectionnée au niveau de l'articulation tibiotarsienne puis pesée.

20

Pour chaque groupe on détermine la moyenne et l'erreur standard de ces poids.

25

L'activité de chaque produit est exprimée par la variation en pour cent du poids moyen des pattes des rats arthritiques traités par rapport à celui des pattes arthritiques des rats témoins.

Les résultats obtenus avec divers produits de l'invention sont réunis dans le tableau 6.

30

TABLEAU 6

	N° de code du produit	Arthrite à l'adjuvant - Poids de la patte - % d'inhibition	N° de code du produit	Arthrite à l'adjuvant - Poids de la patte - % d'inhibition
5	SR 41 036	23	SR 41 319	29
	SR 41 100	37	SR 41 452	15
	SR 41 421	55	SR 41 272	25
	SR 41 454	33	SR 41 179	25
10	SR 41 453	58	SR 41 264	43
	SR 41 266	29	SR 41 263	19
	SR 41 344	35	SR 41 273	39
15	SR 41 388	42		

20 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.

25 Notamment, les composés, selon l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les composés selon l'invention peuvent être présentés sous les formes appropriées à l'administration par les voies orale, 30 endorectale et parentérale.

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

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

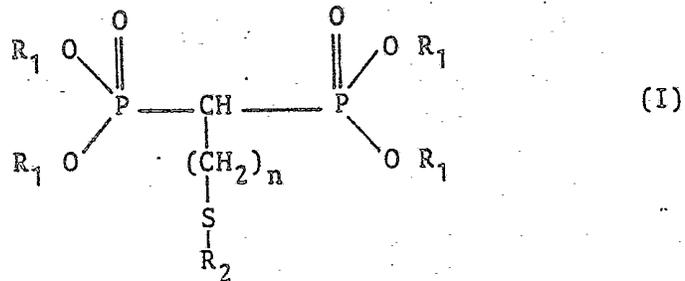
A titre d'exemple, on peut donner la composition galénique suivante :

GÉLULES

CM 41 421	200 mg
Aerosil	1 mg
Stéarate de magnésium	3 mg
Amidon STA RX 1500	96 mg
	<hr/>
	300 mg

REVENDICATIONS

1. Dérivés de l'acide méthylènediphosphonique de formule :



dans laquelle :

• R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyl inférieur droit ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone ;

• n est égal à 0, 1, 2, 3,

• R_2 représente :

- un groupe alkyl éventuellement substitué par un groupe hydroxyle

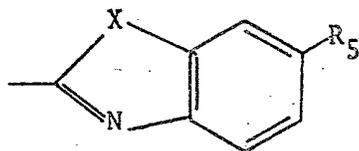
ou un groupe $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R_4 \end{array}$ où R_3 et R_4 considérés indépendamment

représentent l'hydrogène ou un groupe alkyl inférieur ;

- un groupe phényl éventuellement substitué par un halogène, un groupe alkyl inférieur, alcoxy inférieur ou encore par un groupe NH_2 ou un groupe $COOH$;

- un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant un ou 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote et le soufre ;

- un hétérocycle à 5 chaînons condensé avec un noyau benzénique et répondant à la formule :



où X peut représenter l'oxygène, l'azote ou le soufre et R_5 désigne l'hydrogène ou un atome d'halogène de préférence le chlore, ainsi que les sels des dérivés acides de formule (I).

- 5 2. Procédé de préparation de produits selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un ester d'alkyl inférieur d'acide méthylènediphosphonique que l'on transforme en dérivé sodé correspondant par action d'un agent de sodation tel que l'hydrure de sodium puis on fait réagir ledit produit sodé sur un composé
- 10 choisi parmi les produits de formule $R_2-S-S-R_2$ et $Hal-(CH_2)_n-S-R_2$ dans laquelle Hal est un halogéné de façon à aboutir à un produit de formule (I) puis éventuellement ledit produit de formule (I) qui est sous forme d'ester est saponifié.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que
- 15 le produit sodé est mis en réaction avec $R_2-S-S-R_2$ dans un solvant tel que le toluène ou la diméthylformamide à une température comprise entre $20^\circ C$ et la température ébullition du solvant.
4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le produit sodé est mis en réaction avec $Hal-(CH_2)_n-S-R_2$ dans un solvant
- 20 tel que le toluène et la diméthylformamide à une température comprise entre $20^\circ C$ et la température d'ébullition du solvant.
5. Procédé de préparation de produits selon la revendication 1 dans lesquels n est égal à 3, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un ester d'alkyl inférieur de l'acide méthylènediphospho-
- 25 nique que l'on fait réagir sur un halogénure d'allyle puis que l'on fait réagir un thiol de formule SHR_2 sur le produit obtenu.

6. Médicaments à action notamment anti-inflammatoire, caractérisés en ce qu'ils contiennent un produit selon la revendication 1.

7. Médicaments selon la revendication 6, caractérisés en ce qu'ils contiennent de 10 à 500 mg d'un produit selon la revendication 1.