



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

**AZ OLDÓSZEREK ÉS ADALÉKOK SZEREPE A BISZFOSZFONSAV
ALAPÚ GYÓGYSZERHATÓANYAGOK SZINTÉZISÉBEN**

Tézisfüzet

Szerző

Sőregi-Nagy Dávid Illés

Témavezető

Dr. Grün Alajos

Társtémavezető

Dr. Keglevich György

Szerves Kémia és Technológia Tanszék


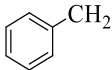
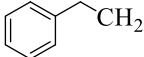
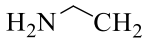
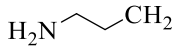
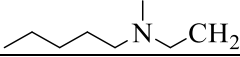
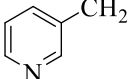
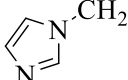
2019

1 BEVEZETÉS

Kutatómunkámat 2011 szeptemberében, doktori munkámat pedig 2015 februárjában kezdtem el a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékének környezetbarát szintézisekkel és foszfortartalmú vegyületekkel foglalkozó kutatócsoportjában, *Dr. Keglevich György* egyetemi tanár és *Dr. Grün Alajos* egyetemi docens témavezetésével. Egy hosszabb idő óta folyó kutatómunkába kapcsolódtam be, melyet a Tanszék a Richter Gedeon Nyrt-vel, illetve annak dorogi gyáregységével együttműködve, *Dr. Greiner István* kutatási igazgató és *Garadnay Sándor* osztályvezető közreműködésével folytat. Munkám során az oldószerek és P-reagensek minőségének és arányának hatását tanulmányoztam az α -hidroximetilénbiszfoszfonsavak (dronsavak) szintézise során. Kutatómunkámat az indokolta, hogy a harmadik generációs dronsavak széleskörű felhasználásnak örvendenek a csontbetegségek gyógyításában, ráadásul a hatóanyagok nagy értékű kemikáliák [1, 2].

Feladatomban volt a reakciók mechanizmusának tanulmányozása, a körülmények optimalizálása, vagyis az ideális oldószer, reagensek és mólarányok megtalálása. Ezen felül összefoglaltuk, értelmeztük és értékeltük a dronsav származékok képződésével kapcsolatban, az irodalomban szereplő feltevéseket.

A Tanszéken vizsgált biszfoszfonsav származékok szerkezete

R	Név	X	Y
CH ₃	Etidronát	Na	Na
	Fenidronát	Na	Na
	Benzidronát	Na	Na
	3-Fenil-propidronát	Na	Na
	Pamidronát Pamidronsav	Na H	H H
	Alendronát	Na	H
	Ibandronát	Na	Na
	Risedronsav	H	H
	Zoledronsav	H	H

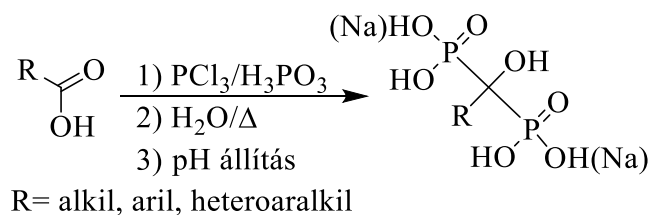
[1] Hudson, H. R.; Wardle, N. J.; Bligh, S. W. A.; Greiner, I.; Grün, A.; Keglevich, G. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2012**, *12*, 313-325.

[2] Russell, R. G. G. *Bone*, **2011**, *49*, 2-19.

A biszfoszfonsavak a két foszforatom között elhelyezkedő szénatomhoz kapcsolódó helyettesítőben térnek el egymástól. A legtöbb forgalomban lévő származék esetén hidroxilcsoport is kapcsolódik az említett szénatomhoz, melyeket dronsavaknak nevezünk. Az α -hidroxi-metilénbiszfoszfonsav származékok az oldalláncuktól függően - melyek a biológiai hatást jelentősen befolyásolják - három nagy csoportra oszthatók. Az első generációs származékok az oldalláncukban nitrogén atomot nem tartalmazó vegyületek. A második generációs dronátok az *N*-alifás oldalláncot tartalmazó származékok. A vegyületcsalád leghatékonyabb tagjai az oldalláncukban nitrogén atomot tartalmazó aromás helyettesítővel rendelkező, harmadik generációs biszfoszfónátok.

2 IRODALMI HÁTTÉR

Az α -hidroxi-metilénbiszfoszfonsavakat a legelterjedtebben alkalmazott módszer, az úgynevezett "direkt szintézis" szerint a megfelelő karbonsavakból, vagy származékaikból (savklorid, savanhidrid vagy észter) kiindulva állítják elő különböző P-reagensek, mint például foszfor-triklorid, foszforosav, vagy ritkábban foszfor-oxi-klorid felhasználásával. A szintézisek döntő részében foszfor-trikloridot és foszforosavat használnak reagensként különböző molarányban. Az alkalmazott reakcióhőmérséklet általában 60-100 °C között változik, a reakcióidő pedig ≤ 24 óra. Hidrolízist és pH állítást követően kapják meg a kívánt nyersterméket, melynek tisztítása (kicsapás, digerálás, átkristályosítás) elengedhetetlen a megfelelő tisztaságú termék előállításához [3].



Számos oldószert alkalmaztak a dronsav-származékok előállításai során az irodalom szerint. A leggyakrabban használt oldószerek a metánszulfonsav (MSzS), szulfolán, klórbenzol és toluol, de néhány dronát esetén oldószertávollétében is leírták az előállítást. A szükséges reagensek viszonylag olcsók, könnyen hozzáférhetőek, így ebből a szempontból vonzó lehet a hatóanyagok említett módon történő előállítása. A módszer hátránya, hogy a reakcióelegyek nagymértékben heterogének, ragacsosak, nem egyszer keverhetetlenek, továbbá a melléktermékként képződő nagy mennyiségű sósavgáz és a reakciót követő

[3] Nagy, D. I., Grün, A., Garadnay, S., Greiner, I., Keglevich, G. Synthesis of Hydroxymethylenbisphosphonic Acid Derivatives in Different Solvents. *Molecules.*, **2016**, *21*, Article No.: 1046.

hidrolízis hevéssége megnehezítik a reakciók biztonságos és reprodukálható végrehajtását. A dronátok ipari előállítására a legmegfelelőbb oldószernek a MSzS bizonyult, mivel használatával a heterogenitás csökken. Az irodalomban a P-reagenseket jellemzően értelmetlenül nagy feleslegben és különféle mólarányokban alkalmazták. Probléma továbbá, hogy a termelés értékeit a legtöbbször a nyerstermékre nézve adták meg, melyek így sokszor irreálisan magasak és ebből adódóan félrevezetőek. A tisztasági értékek számos esetben nem hihetőek (nincsenek alátámasztva), illetve nem is szerepelnek a leírásokban. A dronsav-származékok esetén a tiszta termékre számított reális termelés általában 30-40% körül mozog. A P-reagensek szerepe, a reakciómechanizmus, és az optimális körülmények az irodalomban nem tisztázottak, sőt nem egyszer egymásnak ellentmondóak, ezért a fentebb említett reakció modell egyfajta „fekete doboznak” volt tekinthető egészen a közelmúltig, míg a Keglevich-csoport el nem kezdte azt átfogóan tanulmányozni.

Kutatómunkám során többnyire a gyógyszeripari szempontból kiemelkedő fontosságú α -hidroximetilénbiszfoszonsavak, a pamidronsav, alendronát, ibandronát, zolderonsav és risedronsav és a rokon illetve számunkra érdekes 3-fenilpropidronát előállításának a vizsgálatával foglalkoztam. Doktori munkámat megelőzően, de némiképp már a részvételemmel, a kutatócsoport jelentős eredményeket ért el a témában, bizonyosságot nyert ugyanis, hogy MSzS oldószerben az egyedüli P-reagens a foszfor-triklorid, míg a foszforosav nem vesz részt a dronsavak képződésében. A folytatásban, célul tűztük ki az oldószeres és adalékok hatásának vizsgálatát. Szulfolánban és IF-ok jelenlétében tanulmányoztuk a szóbanforgó vegyületek szintézisét foszfor-triklorid és foszforosav felhasználásával. Feladatomból volt a reakció mechanizmusának tanulmányozása és a reakciókörülmények optimalizálása, valamint a következtetések levonása.

3 KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

NMR: A ^{31}P (121,50 MHz), ^{13}C (75,0 MHz) és ^1H NMR (300 MHz) spektrumokat Bruker AV-300 típusú készülék segítségével vették fel.

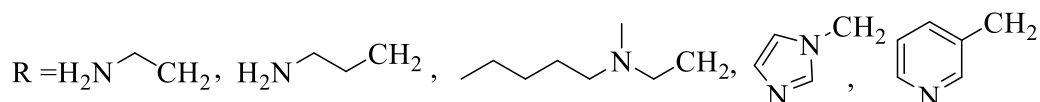
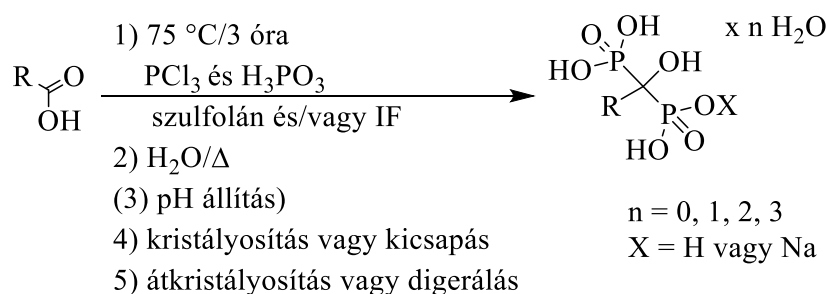
Potenciometriás titrator: A minták hatóanyagtartalmát Mettler DL77 típusú potenciometriás titrator segítségével, különbségi potenciometriás titrálás módszerét alkalmazva határoztuk meg. A titrálás 0,1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid mérőoldat segítségével történt. A bemért minta tömegéből (~0,10 g) és a nátrium-hidroxid mérőoldat fogyásából számolható a minták dronsav-származék tartalma. A kapott eredményeket legalább három független mérés átlagaként adtuk meg.

Termoanalízis: A minták termogravimetriás vizsgálata SETARAM Labsys TG készüléken történt.

Kémiai számítások: Az elméleti kémiai számításokat a B3LYP/6-31G(d,p)//PCM(ACN) módszerekkel végezték. A számításokhoz a Gaussian 09 (G09) programot alkalmazták.

4 EREDMÉNYEK

A kutatás során tanulmányoztuk az alendronát, ibandronát, zoledronsav és a risedronsav előállítását szulfolán oldószerben.



Az alendronát és a risedronsav esetén közel hasonló eredményeket (52% és 58%) értünk el szulfolánban, mint korábban a Tanszéken MSzS-ban (67% és 74%), azonban az ibandronát és a zoledronsav szintézisekor jelentősen magasabb termeléssel kaptuk a tiszta terméket szulfolánban (83% és 74%), mint MSzS-ban (46% és 53%). Az ibandronát esetén kb. kétszeresére növeltük a termelést. Bebizonyítottuk, hogy szulfolánban a két P-reagens együttes használata elengedhetetlen a magas termelések eléréséhez, nem elegendő a foszfortriklorid egyedüli alkalmazása. Minden esetben megállapítottuk a P-reagensek optimális arányát. Megerősítést nyert, hogy szulfolánban a $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-\text{PCl}_2$ és a $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-\text{PCl}-\text{O}-\text{P}(\text{OH})_2$ intermedierek lehetnek az aktív P-reagensek és ezek reagálnak a kiindulási karbonsavval vagy annak kloridjával.

Szulfolánban elért eredmények

Dronsav/dronát	Reagens		Tisztaság	Termelés	Tanszéki eredmények	
	PCl_3 (ekv.)	H_3PO_3 (ekv.)			MSzS-ban	3,2 ekv PCl_3 -al (Tisztaság / Termelés)
Alendronát	3	2	99%	52%	98%	57%
Ibandronát	3	4	100%	83%	99%	46%
Zoledronsav	2	2	100%	74%	99%	53%
Risedronsav	2	2	100%	58%	92%	74%

Kutatómunkám kiemelkedő fontosságú része volt a dronsavak szintézisének vizsgálata ionos folyadékok (IF) jelenlétében. Környezetbarát, „zöld” oldószereknek/adalékoknak tartják őket, mivel alacsony gőznyomással rendelkeznek, így nem illékonyak, nem jutnak a légkörbe, viszonylag jó a termikus stabilitásuk és visszaforgathatók vagy újrahasználhatók. A pamidronsav, alendronát, ibandronát, zoledronsav és risedronsav szintézisét tanulmányoztuk IF-ok jelenlétében.

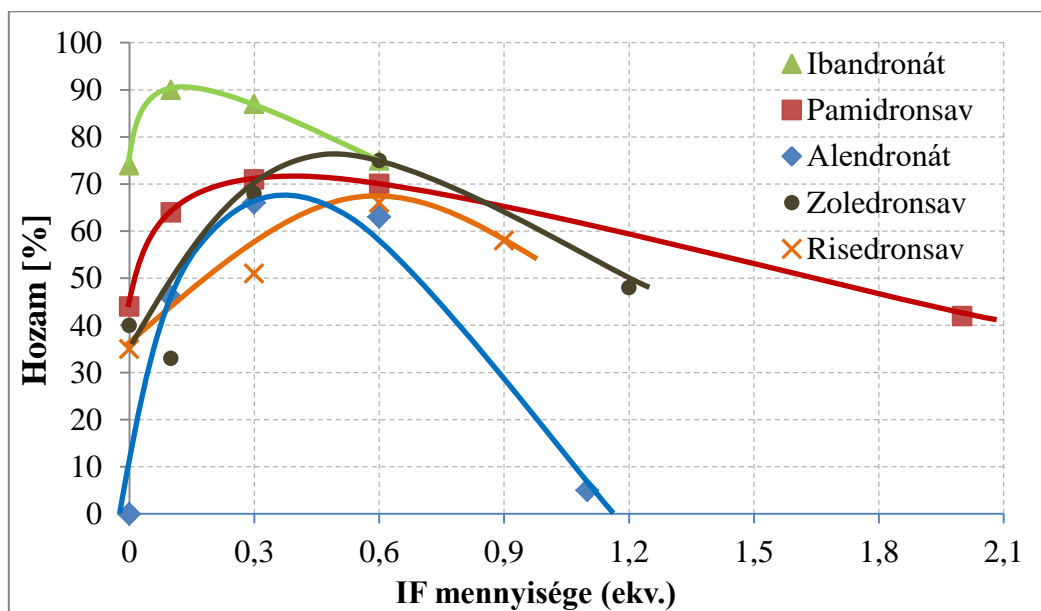
Vizsgáltuk a P-reagensek arányának és az IF-ok mennyiségének a hatását a termelésre. A foszfor-triklorid és a foszforosav optimális aránya a különböző dronátok esetén 2:2 vagy 3:2 ekvivalensnek adódott IF-ok jelenlétében. Bizonyosságot nyert tehát, hogy IF adlék alkalmazása esetén is a foszfor-triklorid és a foszforosav együttes alkalmazása elengedhetetlen a reakciók lejátszódásához.

IF jelenlétében elért legmagasabb termelések az optimális P-reagens arány és IF mennyisége esetén

Dronsav/dronát	IF (optimális mennyisége)	Reagens		Tisztaság [%]	Termelés [%]
		PCl ₃ (ekv.)	H ₃ PO ₃ (ekv.)		
Pamidronsav	[bmim][PF ₆] (0,3 ekv.)	2	2	100	71
Alendronát	[bmim][BF ₄] (0,3 ekv.)	3	2	98	66
Ibandronát	[bmim][BF ₄] (0,1 ekv.)	3	2	99	90
Zoledronsav	[bmim][BF ₄] (0,6 ekv.)	2	2	99	75
Risedronsav	[bmim][BF ₄] (0,6 ekv.)	2	2	100	66

A pamidronsav esetén az 1-butil-3-metilimidazólium-hexafluorofoszfát ([bmim][PF₆]), míg a vizsgált másik négy dronsav-származék esetén az 1-butil-3-metilimidazólium-tetrafluoroborát ([bmim][BF₄]) IF bizonyult a leghatásosabbnak. A biszfoszfonsav-származékok előállításának területén mi voltunk az elsők, akik azt találták, hogy az IF-okra nem oldószerként, hanem csak kisebb, 0,1-0,6 ekvivalens mennyiségben, adalékként van szükség. Az újszerű eljárással a Tanszéken korábban elért eredményekhez képest is kiemelkedő termeléseket értünk el. Ahogy a következő ábrán látható, az összes dronát esetén, maximumon áthaladó görbe szerint változik a termelés az IF mennyiségének függvényében. Az alendronát termelésére van a legdrasztikusabb hatással az IF. IF távollétében egyáltalán nem lehetséges az alendronát előállítása, míg 0,3 ekvivalens [bmim][BF₄] használatával közel 70%-os termelést értünk el, majd az IF 1,2 ekvivalensre való növelése gátolta a reakció lejátszódását. Az ibandronát - a dronátok közül egyedülálló módon - magas termeléssel

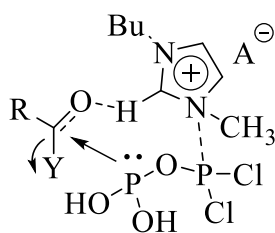
(~75%) állítható elő oldószermentes körülmények között, illetve az ibandronát esetén szükséges a legkisebb mennyiségben az IF adalék használata, 0,1 ekvivalens [bmim][BF₄] hatására 90%-ra nőtt a termelés. Oldószer távollétében feltételezhető, hogy az *N*-metil-*N*-pentil-β-alanin HCl vagy foszforosav sójának (ⁿPentMeN(CH₂)₂CO₂H•HCl vagy ⁿPentMeN(CH₂)₂CO₂H•H₃PO₃) a reakció körülményei között egyfajta IF-ként is szerepe lehet, így elősegítve a reakció lejárását, és így a magas termelések elérését.



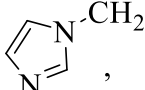
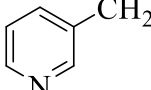
A vizsgált dronsav-származékok esetén elért termelések az IF mennyiségének függvényében

Mivel szulfolánban és IF-ok jelenlétében is jó eredményeket értünk el, szulfolán és IF adalék keverékében is meg kívántuk vizsgálni a dronátok szintézisét, a legjobb termeléseket nyújtó P-reagens arányokkal (2:2 vagy 3:2), az optimális mennyiségű IF felhasználásával. Az ibandronát esetén romlott, a risedronsav esetén pedig változatlan volt a termelés a szulfolán oldószer és az IF adalék együttes használatakor. Ezzel szemben az alendronát és a zoledronsav szintézisében a szulfolán oldószer és a [bmim][BF₄] adalék együttes alkalmazása előnyös, jelentősen nőtt a termelés, egyfajta szinergikus hatással rendelkeznek. Az alendronát esetén 80%-os termelést értünk el, a zoledronsav esetén pedig a biszfoszfonsav előállítások során egyáltalán nem jellemző, kiemelkedő, 93%-os hozammal kaptuk a tiszta terméket.

Feltételezhető, hogy az IF-ok növelhetik a kiindulási karbonsav vagy az esetlegesen a reakcióelegyben képző savklorid karbonilcsoportjának az elektrofil karakterét, így segítve az aktivált P-reagensek [(HO)₂P-O-PCl₂ vagy (HO)₂P-O-PCI-O-P(OH)₂] nukleofil P-atomjának a támadását a C=O funkciós csoport szén atomjára.



Y = OH, Cl

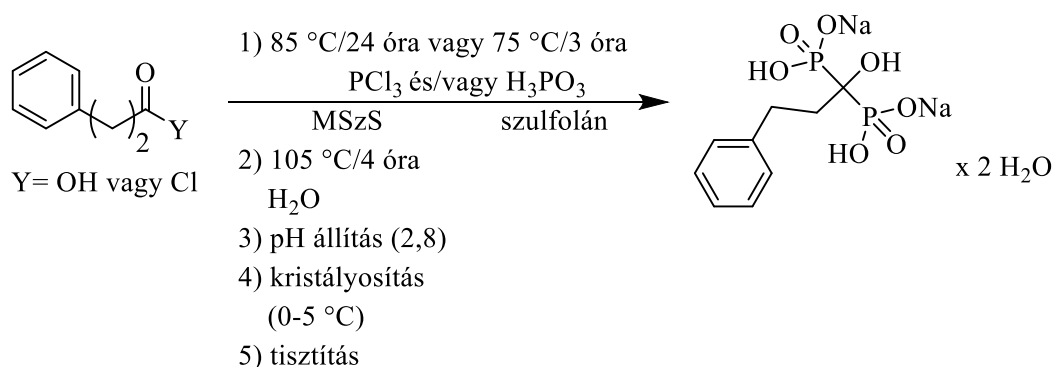
R = $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, , 

Összességében a kutatómunka során a gyógyszeripari szempontból kiemelkedő fontosságú biszfoszfonsavak szintézisét hatékonyabbá tettük szulfolán oldószerben és IF adalékok jelenlétében. A dronát diszciplínában jellemző 30-40%-os hozamok helyett a pamidronsavat 72%-os, az alendronátot 80%-os, az ibandronátot 90%-os, a zoledronsavat 93%-os, a risedronsavat pedig 66%-os termeléssel állítottuk elő.

Tanszéken ez idáig elért legmagasabb eredmények különböző oldószerekben

Dronsav származék	MSzS (Tiszt./Term.)	Szulfolán (Tiszt./Term.)	IF (Tiszt./Term.)	Szulfolán + IF (Tiszt./Term.)
Pamidronsav	99%/57% [44]	100%/63% [44]	100%/72% [S2]	-
Alendronát	98%/57% [43]	99%/52% [S3]	98%/66% [S3]	100%/80% [S3]
Ibandronát	99%/46% [43]	100%/83% [S4]	99%/90% [S4]	99%/68% [S4]
Zoledronsav	99%/53% [41]	100%/74% [S5]	99%/75% [S5]	99%/93% [S5]
Risedronsav	92%/74% [41]	100%/58% [S6]	100%/66% [S6]	100%/67% [S6]

Egy másik vonalon, a 3-fenilpropidronát MSzS-ban és szulfolánban történő előállítását is vizsgáltuk. Az munkát a céltermék 3-fenilpropionsavból és 3-fenilpropionsav-kloridból kiinduló szintézisével kezdtük MSzS-ban.



Meglepetésre azt találtuk, hogy a 3-fenilpropidronátot csak foszfor-triklorid mint P-reagens felhasználásával nem lehetséges MSzS-ban előállítani, ugyanis a foszfor-triklorid mellett elengedhetetlen a foszforosav alkalmazása. Ez az észrevétel viszont ellentmondásban

áll a korábbi tapasztalatokkal, mely szerint MSzS-ban az egyedüli és valódi P-reagens a foszfor-triklorid. A legjobb eredményeket a karbonsavból és karbonsav-kloridból kiindulva is a 2 ekvivalens foszfor-triklorid és 4 ekvivalens foszforosav alkalmazásakor kaptuk, amikor is magas 65% és 72%-os termelést értünk el. Nem volt jelentős különbség a termelésben attól függően, hogy karbonsavat vagy karbonsav-kloridot használtunk kiindulási vegyületként. Az eredmények alapján a 3-fenilpropidronát esetén arra lehet következtetni, hogy MSzS-ban is a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ és a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2$ intermedierek lehetnek az aktív P-reagensok, mint ahogyan azt szulfolánban és IF-ok jelenlétében feltételeztük, és ezek a képződmények reagálhatnak a kiindulási karbonsavval, 3-fenilpropionsav-kloriddal vagy a reakcióelegyben képződő vegyes anhidriddel ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C(O)-O-S(O)}_2\text{Me}$). A korábban MSzS-ban feltételezett "in situ" képződő aktivált P-reagens ($\text{Cl}_2\text{P-O-S(O)}_2\text{Me}$) valószínűleg nem elég nukleofil a kiindulási vegyületek karbonilcsoportjával szemben.

Szulfolánban is megvizsgáltuk a 3-fenilpropidronát előállítását 3-fenilpropionsavból és 3-fenilpropionsav-kloridból kiindulva a MSzS-ban is alkalmazott P-reagensok felhasználásával. Ebben az esetben is szükséges volt mindkét P-reaktáns egyidejű használata. Meglepetésünkre az eredmények összemérhetők a MSzS-ban kapott értékekkel, így ismét a 2:4 molarány esetén jutottunk a legmagasabb termeléssel a 3-fenilpropidronáthoz, 65% (karbonsavból kiindulva) és 68% (karbonsav-kloridból kiindulva). MSzS-ban a vegyes-anhidrid köztiterméken ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C(O)-O-S(O)}_2\text{Me}$) keresztül lejátszódó reakcióút lehet a kevésbé jelentős, mivel az elért termelések nem függenek az oldószertől és a kiindulási vegyülettől, csak a reagensok arányától. Kvantumkémiái számításokat is végeztünk, melyek alapján a képződő P-reagensok $(\text{HO})_2\text{P-}$ funkciója a reaktívabb.

5 TÉZISEK

1. Hatékony, magas termelést biztosító új eljárásokat dolgoztuk ki a gyógyszeripari szempontból kiemelkedő fontosságú biszfoszfonsav-származékok (pamidronsav, alendronát, ibandronát, zoledronsav és risedronsav) előállítására szulfolán oldószerben és/vagy ionos folyadék adalék jelenlétében. Igazoltuk, hogy a foszfor-trikloridot és foszforossavat együttesen 2:2 vagy 3:2 mólarányban szükséges alkalmazni. A P-reagensek külön-külön történő használatakor nem képződik biszfoszfonsav. [S2-S7]
2. Alátámasztottuk, hogy szulfolán oldószerben és/vagy ionos folyadék adalék jelenlétében a foszfor-trikloridból és foszforossavból képződő két vagy három foszforatomot tartalmazó speciestek $[(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ és a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P}(\text{OH})_2]$ az aktivált foszfortartalmú intermedierek, melyek a kiindulási karbonsav és/vagy a reakcióelegyben "in situ" képződő savklorid karbonilcsoportjával reagálnak. [S1-S7]
3. Bizonyítottuk, hogy a biszfoszfonsav-származékok előállítása során az ionos folyadékokra nem oldószerként, hanem csak kisebb mennyiségben, adalékként van szükség, a kiindulási karbonsavtól függően 0,1-0,6 ekvivalens mennyiségben, és hogy az ionos folyadék mennyiségének függvényében maximumon áthaladó görbék szerint változik a termelés. [S2-S7]
4. Kidolgoztuk az alendronát és a zoledronsav szintézisét szulfolán mint oldószer és ionos folyadék mint adalék együttes jelenlétében, amikor is azt találtuk, hogy az egyidejű alkalmazásuk előnyös, mert jelentős termelésnövekedést eredményez, tehát egyfajta szinergikus hatás volt megfigyelhető közös használatukkor. [S2-S7]
5. Hatékony, magas termelést biztosító eljárást dolgoztuk ki a 3-fenilpropidronát előállítására metánszulfonsav és szulfolán oldószerekben. Bizonyítottuk, hogy nem lehetséges az adott körülmények között a 3-fenilpropidronátot kizárólag foszfor-triklorid felhasználásával metánszulfonsav oldószerben előállítani, a foszforossav alkalmazása is elengedhetetlen. Valószínűsítettük, hogy a korábban vizsgált dronátokkal ellentétben a vegyes anhidrid $[\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}]$ helyett a 3-fenilpropionsav vagy a 3-fenilpropionsav-klorid reagál a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ vagy $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P}(\text{OH})_2$ intermedierekkel, a metánszulfonsavban korábban feltételezett $\text{Cl}_2\text{P-O-S}(\text{O})_2\text{Me}$ helyett. [S1]

6. Kvantumkémiai számításokkal felderítettük az aktivált P-reagensek $[(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ és $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2]$ stabil formáit. A számítás eredményei alapján a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl}_2$ semleges formában stabil, a $(\text{HO})_2\text{P-O-PCl-O-P(OH)}_2$ pedig ónium sóvá $[(\text{HO})_2\text{P-O-P}^+\text{-O-P(OH)}_2 \text{Cl}^-]$ disszociál. Igazoltuk, hogy a $(\text{HO})_2\text{P-}$ funkciójuk a reaktívabb, tehát ez támad a karbonsav vagy karbonsav-klorid karbonilcsoportjának szénatomjára. [S1]
7. Egy oldószermentes, zöldkémiai szempontból jelentős eljárást dolgoztunk ki az ibandronát előállítására. Foszfor-triklorid és foszforosav együttes használata esetén az ibandronát magas termeléssel állítható elő oldószer távollétében. [S4]

6 ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK

Biszfoszfonsav származékok előállításával már a 19. század második felében is foglalkoztak. A vegyületcsalád tagjai közül az etidronátot állították elő elsőként 1865-ben. Kezdetben korrózió gátlóként, vagy komplexképző ágensként használták őket - detergens szerű tulajdonságaikat kihasználva -, számos iparág területén, mint például a műtrágya-, textil-, kozmetikai és olajiparban, míg a mosószeripar vízlágyítóként hasznosította a vegyületeket, mivel gátolják a kalcium-karbonátok és foszfátok kicsapódását. Biológiai hatásukra az 1960-as években derült fény, elsőként az etidronát került forgalomba gyógyszerként a 70-es évek elején.

Elsőként a csontszövetet érintő, illetve abból kiinduló daganatos megbetegedésekhez kapcsolódó terápiákban alkalmazták őket, azonban manapság az egyik fő felhasználási területük a posztmenopauzás oszteoporózis (csonttritkulás) kezelése, de a Paget-kór és tumor-indukált hiperkalcémia kezelésére is alkalmazzák a vegyületeket, és újabban egyre több adat szól a direkt daganatellenes (mell, prosztatata, vese, myleoma multiplex) hatásukról is. Használják még őket a rheumatoid arthritis és osteoarthritis (különböző ízületi gyulladások) kezelésére is. Ezek a krónikus kórképek, napjaink súlyos betegségei, melyek közül számos esetben a csontok ásványi anyag sűrűsége csökken, így törékennyé válnak, már csekély erőhatásra is eltörhetnek. Az oszteoporózis világszerte több mint 200 millió embert érint, Magyarországon kb. 800 ezer-1 millió főre becsülhető a betegek száma, akiknek a kétharmada nő, egyharmada férfi. Világszerte évente kb. 9 millió csonttritkulásra visszavezethető csonttörés történik.

A legújabb kutatások szerint, parazitaellenes aktivitással is rendelkeznek, továbbá a HIV fertőzöttek terápiája során is alkalmazhatók, mivel csökkentik a HIV-vírus reverz-transzkriptáz enzimgátló gyógyszerek elleni rezisztenciáját. Felhasználják őket az implantátumok körüli csontképzések során (ortopédia és fogászat), törésgyógyulás elősegítésére és az orvosi diagnosztika területén is.

Látható, hogy gyógyszeripari szempontból rendkívül hasznos és jelentős vegyületekről van szó, így a kidolgozott hatékony szintézismódszerek kimagasló eredményeknek számítanak. A kidolgozott szintézisekkel, magasabb tisztasággal lehet a gyógyszeripari szempontból kiemelkedő fontosságú biszfoszfonsav származékokhoz jutni, mint az iparban jelenleg használatos MSzS-at alkalmazó eljárással, ugyanis a szulfolán és IF használata esetén nem keletkezik a feldolgozás alatt az esetleges pH állítás során nátrium-mezilát, melytől körülményes megszabadulni. A nyerstelemek tisztítása nagyságrendekkel egyszerűbb, a termékek jól szűrhetők. Költségelemzést végeztünk a zoledronsav esetén, hogy MSzS, szulfolán vagy IF adalék használata esetén lehetséges-e a legalacsonyabb költséggel 1 kg zoledronsavat előállítani. MSzS oldószer alkalmazása esetén lehet a legmagasabb költséggel 1 kg zoledronsavat előállítani, míg a legalacsonyabb költség szulfolán oldószer használata esetén adódott, ez csupán kétharmada a MSzS-as előállítás költségének. Az IF adalék jelenlétében és a szulfolán oldószerben kidolgozott eljárás is környezetbarátabb a jelenleg használatos MSzS-at alkalmazó eljárásnál. A bemutatott okok miatt, mindenképp megfontolandó az új eljárások ipari bevezetése. A reakciók mechanizmusának mélyebb megértése lehetővé teszi a szintézisek racionális tervezését.

7 KÖZLEMÉNYEK

7.1. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

- [1] Grün, A.; Nagy, D. I.; Németh, O.; Mucsi, Z.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. The Synthesis of 3-Phenylpropidronate Applying Phosphorus Trichloride and Phosphorous Acid in Methanesulfonic Acid. *Curr. Org. Chem.*, **2016**, *20*, 1745-1752. [IF: **1,924**, S-NDI: **80%**, I: **1**]
- [2] Grün, A.; Nagy, D. I.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient synthesis of pamidronic acid using an ionic liquid additive. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2016**, *13*, 475-478. [IF: **1,170**, S-NDI: **90%**, I: **3**]
- [3] Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Investigation of the Effect of Medium in the Preparation of Alendronate; Till Now the Best Synthesis in the Presence of an Ionic Liquid Additive. *Heteroatom Chem.*, **2017**, *28*, Article No.: 21370. [IF:**1,137**, S-NDI: **90%**, I: **1**]
- [4] Nagy, D. I.; Grün, A.; Pavela, O.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient Synthesis of Ibandronate in the Presence of an Ionic Liquid. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2017**, *15*, 713-720. [IF: **0,924**, S-NDI: **60%**, I: **1**]
- [5] Nagy, D. I.; Grün, A.; Lévy, K.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient syntheses of zoledronic acid as an active ingredient of a drug against osteoporosis. *Synth. Commun.*, **2018**, *48*, 663-671. [IF: **1,377** (2017), S-NDI: **60%**]
- [6] Nagy, D. I.; Grün, A.; Sinkovicz, J.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. A Study on the Synthesis of Risedronic Acid; The Role of an Ionic Liquid Additive. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2019**, *16*, 238-244. [IF: **0,924** (2017), S-NDI: **60%**]
- [7] Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. The synthesis of dronic acid derivatives in sulfolane or in the presence of ionic liquids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2016**, *191*, 1619-1620. [IF: **0,809**, S-NDI: **90%**, I: **1**]
- [8] Nagy, D. I.; Grün, A.; Greiner, I.; Keglevich, G. The Role of Phosphorus Trichloride and Phosphorous Acid in the Formation of α -Hydroxymethylenebisphosphonic Acids from the Corresponding Carboxylic Acids – A Mechanistic Overview. *Curr. Org. Chem.*, **2017**, *21*, 1567-1578. [IF: **2,193**, S-NDI: **100%**]

7.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYÁBAN KÉSZÜLT ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- [9] Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Synthesis of Hydroxymethylenebisphosphonic Acid Derivatives in Different Solvents. *Molecules.*, **2016**, *21*, Article No.: 1046. [IF: **2,861**, S-NDI: **90%**, I: **7**]
- [10] Kiss, N. Z.; Nagy, D. I.; Keglevich, G. Ionic liquid-promoted synthesis of phosphinates and bisphosphonic acid derivatives, in *Advances in chemistry research*; Taylor J. C., Ed.; Nova Science Publishers: New York, **2017**; Vol. 37, pp. 121-140. [S-NDI: **100%**, I: **1**]
- [11] Nagy, D. I.; Grün, A.; Keglevich, G. in *Organophosphorous Chemistry*; G. Keglevich Ed.; De Gruyter, **2018**, pp. 199-213. [S-NDI: **100%**]
- [12] Nagy, D. I. Biszfoszfónátok előállításának vizsgálata - Egy évtized eredményei. *Magy. Kém. F.*, **2018**, *124*, 6-12. [S-NDI: **100%**]

7.3. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYÁHOZ SZOROSAN KAPCSOLÓDÓ TOVÁBBI ORIGINALIS KÖZLEMÉNYEK

- [13] Kovács, R.; Nagy, D. I.; Grün, A.; Balogh, Gy. T.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Optimized synthesis of etidronate. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2013**, *10*, 733-737. [IF: **0,961**, S-NDI: **30%**, I: **1**]
- [14] Kovács, R.; Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. The rational synthesis of fenidronate. *Lett. Org. Chem.*, **2014**, *11*, 368-373. [IF: **0,664**, S-NDI: **30%**]
- [15] Kovács, R.; Nagy, D. I.; Grün, A.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Efficient synthesis of benzidronate applying of phosphorus trichloride and phosphorous acid. *Lett. Drug. Des. Discov.*, **2015**, *12*, 78-84. [IF: **0,974**, S-NDI: **30%**, I: **2**]
- [16] Grün, A.; Rádai, Z.; Nagy, D. I.; Greiner, I.; Keglevich, G. Rational synthesis of α -hydroxyphosphonic derivatives including dronic acids. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2018**, *193*, online megjelent. [IF: **0,674** (2017), S-NDI: **60%**]
- [17] Nagy, D. I.; Grün, A.; Kovács, R.; Németh, O.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. Dronsav származékok szintézisének vizsgálata, *KEN*, **2015**, 193-196. [S-NDI: **80%**]

7.4. ELŐADÁS

- 1 Nagy, D. I. Dronsav származékok szintézisének vizsgálata, Kémiai Előadói Napok, 2015. október 27., Szeged, ISBN: 978-963-9970-64-9

7.5 POSZTEREK

- 1 Nagy, D. I.; Grün, A.; Kovács, R.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. α -Hidroxi-metilénbiszfoszfonsavak előállítása, MKE 2. Nemzeti Konferencia, 2015 augusztus 31.- szeptember 2., Hajdúszoboszló, ISBN: 978-963-9970-57-1
- 2 Nagy, D. I.; Grün, A.; Kovács, R.; Garadnay, S.; Greiner, I.; Keglevich, G. The synthesis of dronic acid derivatives in sulfolane or in the presence of ionic liquids, 21st International Conference on Phosphorus Chemistry, 2016 június 5-10, Kazan, ISBN: 978-5-906519-40-5
- 3 Keglevich, G.; Nagy, D. I.; Grün, A.; Lévay, K.; Pavela, O.; Garadnay, S.; Greiner, I. Ionos folyadék hozzátét alkalmazása dronsavak/dronátok szintézisében, Vegyészkonferencia, 2017 június 19-21, Hajdúszoboszló, ISBN:978-963-9970-74-8
- 4 Keglevich, G.; Grün, A.; Ráday, Z.; Nagy, D. I.; Greiner, I. Towards the greener synthesis of α -hydroxyphosphonic derivatives including dronic acids, 22st International Conference on Phosphorus Chemistry, 2018 július 8-13, Budapest, ISBN: 978-963-9970-87-8