



## (12) BREVET D'INVENTION

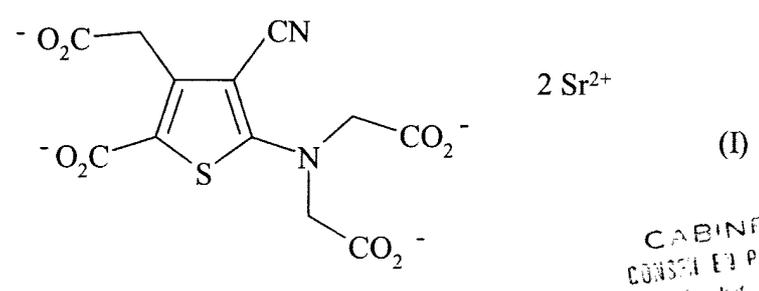
- (11) N° de publication : **MA 26102 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 333/38; A61K 31/381**
- (43) Date de publication : **01.04.2004**
- 
- (21) N° Dépôt : **27321**
- (22) Date de Dépôt : **24.09.2003**
- (30) Données de Priorité : **24.09.2002 FR 02.11763**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, place de la Defense, 92415 COURBEVOIE CEDEX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **LECOUVE, Jean-pierre ; VAYSSE-LUDOT, Lucile ; LANGLOIS, Pascal**
- (74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE INDUSTRIEL DU RANELATE DE STRONTIUM ET DE SES HYDRATES.**
- (57) Abrégé : La synthèse industrielle du ranélate de strontium (I) implique la réaction d'un dialkyl-3-oxoglutarate avec le malononitrile dans du méthanol en présence de morpholine; réagir avec du soufre au reflux; la réaction du 5-amino-4-cyano-3- (2-méthoxy-2-oxoéthyl) -2-thiophène-carboxylate d'alkyle avec un bromoacétate d'alkyle en présence de composé d'ammonium quaternaire et du carbonate de potassium au reflux; et faire réagir le tétraester obtenu avec de l'hydroxyde de strontium. La synthèse industrielle du ranélate de strontium de formule (I) (ou ses hydrates) consiste à: (a) faire réagir un 3-oxoglutarate de dialkyle de formule  $\text{ROOC-CH}_2\text{COCH}_2\text{-COOR}$  (IV) avec du malononitrile (V) dans du méthanol, en présence de morpholine dans un quantité de plus de 0,95 mole par mole de (IV); (b) faire réagir le énoate obtenu de formule (VI) avec du soufre en une quantité de plus de 0,95 mole par mole de (IV), chauffer le mélange à reflux et isoler le produit par précipitation avec de l'eau suivie d'une filtration; (c) faire réagir le dérivé de thiophène obtenu de formule (III) avec un bromoacétate de formule  $\text{BrCH}_2\text{COOR}$  (VII) en présence d'une quantité catalytique d'au moins un composé d'ammonium quaternaire 8-10C de formule  $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4\text{N}^+ \cdot \text{X}^-$  (A) et du carbonate de potassium au reflux dans un solvant organique, suivi d'une filtration, d'une concentration par distillation, d'un co-solvant, d'un refroidissement, d'une nouvelle filtration et d'un séchage de la poudre obtenue; et (d) faire réagir le tétraester obtenu de

formule (II) avec de l'hydroxyde de strontium en une quantité d'au moins 2 moles par mole de (II) à reflux dans l'eau, puis filtrer le mélange chaud, laver le précipité à l'eau bouillante et sécher la poudre obtenue pour donner (I). R, R', R1 = alkyle en C 1 -C 6; R2 - R4 = alkyle en Ci à Cio; X = halogène. Des revendications indépendantes sont incluses pour: (1) Préparation de (III) à partir de (IV) via (VI) comme décrit ci-dessus; et (2) Préparation de (I) à partir de (II) comme décrit ci-dessus

**ABREGE**

**NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE INDUSTRIEL DU RANELATE DE STRONTIUM ET DE SES HYDRATES**

Procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :

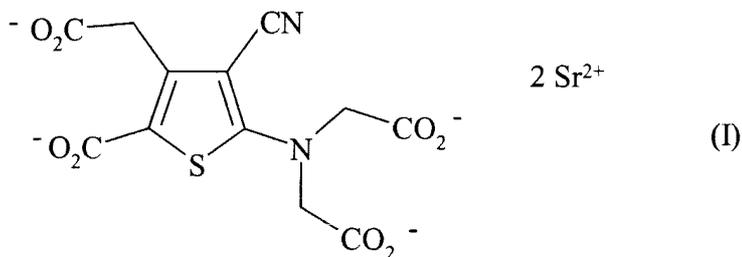


5

et de ses hydrates.

CABINET AKOMAN  
 CONSEIL EN PROTEGE INDUSTRIELLE  
 LES BOULEVARDIERS  
 CASABLANCA ALGERIE  
 Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.51

La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :



ou sel distronique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et de ses hydrates.

Le ranélate de strontium possède des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ce composé utile dans le traitement des maladies osseuses.

Le ranélate de strontium, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

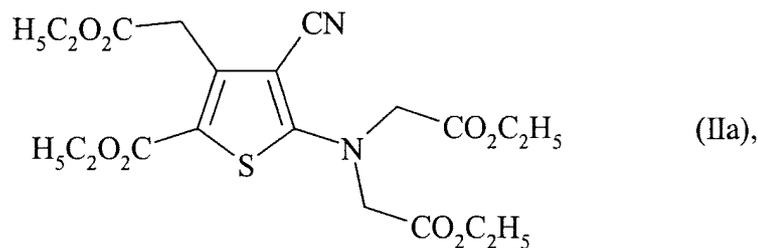
Toutefois, la préparation industrielle d'un dérivé tel que le ranélate de strontium nécessite une étude approfondie de toutes les étapes réactionnelles, du choix des matières premières, des réactifs, et des solvants permettant d'obtenir les rendements optima.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse du ranélate de strontium de formule (I) dans lequel ces conditions ont été réunies par l'utilisation d'un ensemble de techniques et procédés particulièrement intéressants.

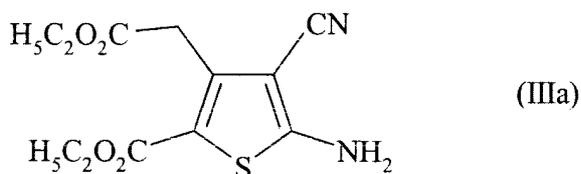
Le brevet EP 0415 850 décrit l'accès au ranélate de strontium à partir du tétraester éthylique de formule (IIa) :

26102

CABINET AKBIMAN  
 CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 105, rue de la République - ALGER  
 CA 11 18704 - ALGER  
 TÉLÉPHONE: (21) 22131.05.50 / 31 04.51



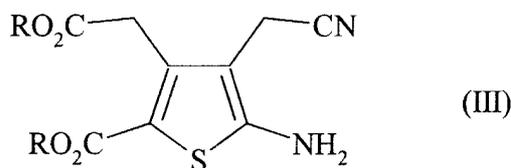
lui-même accessible à partir du diester éthylique de formule (IIIa) :



L'accès à l'intermédiaire de formule (IIIa) a été décrit dans la publication Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792 et dans la publication J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46, par réaction entre le 3-oxoglutarate de diéthyle, le malononitrile et le soufre, dans l'éthanol, en présence de morpholine ou de diéthylamine.

Ce procédé présente l'avantage d'utiliser des matières premières aisément accessibles, et d'être simple à mettre en œuvre, mais, transposé à l'échelle de quelques centaines de kg, il ne permet pas d'obtenir le composé de formule (IIIa) avec un rendement supérieur à 70 %.

La Demanderesse, pour synthétiser industriellement le ranélate de strontium de formule (I), a mis au point un procédé de synthèse industriel performant, permettant d'obtenir l'intermédiaire de formule (III) :

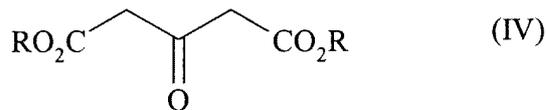


dans laquelle R représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

CABINET ARDIMAN  
 CONSULTING INDUSTRIELLE  
 15, rue de la République  
 44300 Nantes  
 Tél/Fax : (212.22) 31.05 / 31.04.57

avec une pureté supérieure à 97 % et un rendement au moins égal à 77 %, reproductible à l'échelle industrielle.

Plus spécifiquement, la synthèse industrielle du diester de formule (III), mise au point par la Demanderesse pour la synthèse industrielle du ranélate de strontium de formule (I), met en œuvre comme matière première le composé de formule (IV) :

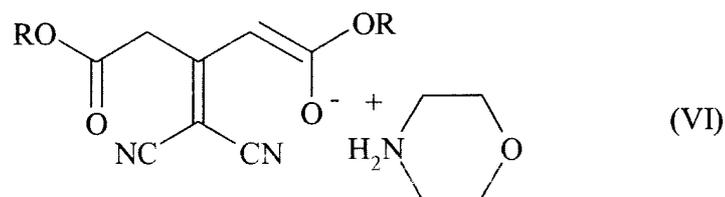


dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on met en réaction avec le malononitrile de formule (V) :



10 dans le méthanol,  
en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),  
pour conduire au composé de formule (VI) :



15 dans laquelle R est tel que défini précédemment,  
que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),  
que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,  
et que l'on isole le composé de formule (III) ainsi obtenu par précipitation en présence  
20 d'eau, suivie d'une filtration.

CABINET AKÉMAN  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
15, rue de la République - ALGER  
TÉLÉPHONE 50.31.04.51

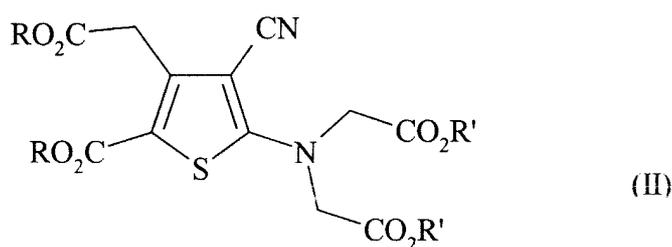
Le procédé, ainsi amélioré par l'utilisation de ces conditions très spécifiques, et notamment par la formation intermédiaire du composé de formule (VI), éventuellement isolable, permet d'obtenir le composé de formule (III) avec une excellente pureté et un rendement reproductible à l'échelle de quelques centaines de kg et au moins égal à 77 %, ce qui  
5 représente un gain de rendement capital, compte-tenu des tonnages importants de ranélate de strontium produits.

De façon préférentielle, la quantité de méthanol est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (IV).

La température de réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est de préférence  
10 inférieure à 50°C.

Le temps de réaction au reflux après addition du soufre est préférentiellement compris entre 1 h 30 et 3 h.

La deuxième étape du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) mis au point par la Demanderesse consiste à transformer le composé de formule (III) en  
15 composé de formule (II) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment, et R' représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

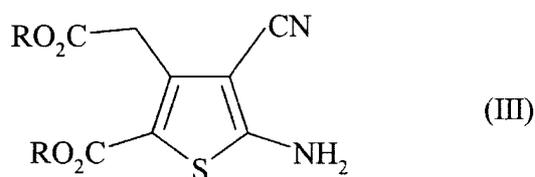
Le journal Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792, décrit l'obtention du dérivé de  
20 formule (IIa), cas particulier des composés de formule (II) pour lequel R = R' = éthyle, par

réaction de l'acide 5-amino-3-(carboxyméthyl)-4-cyano-2-thiophénecarboxylique avec le bromoacétate d'éthyle, en présence de carbonate de potassium, suivie d'un isolement en milieu hydro-organique très dilué.

5 Cependant, le faible rendement de cette réaction (65 %), la grande quantité de rejets aqueux salins générée par cette réaction, et surtout le temps de réaction très important (5 jours), étaient totalement dissuasifs quant à l'utilisation de cette réaction à l'échelle industrielle.

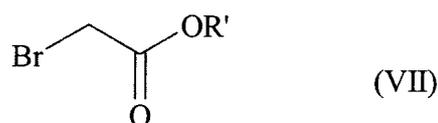
La Demanderesse, pour synthétiser industriellement le ranélate de strontium de formule (I), a mis au point un procédé de synthèse industriel simple, permettant d'obtenir le composé  
10 de formule (II) avec un très bon rendement, un temps de réaction considérablement plus court et une pureté excellente, et dans lequel les rejets aqueux salins sont complètement supprimés.

Plus spécifiquement, la synthèse industrielle du tétraester de formule (II), mise au point par la Demanderesse pour la synthèse du ranélate de strontium de formule (I), met en œuvre le  
15 composé de formule (III) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

que l'on met en réaction avec un composé de formule (VII) :



20 dans laquelle R' représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié,

CABINET AUBRY  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
15, rue de la République  
CAEN (14000) FRANCE  
TÉL/Fax: (0232) 41 11 00 01 04.55

en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>,  
et de carbonate de potassium,  
au reflux d'un solvant organique,  
que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,  
5 puis que l'on concentre le milieu par distillation,  
que l'on ajoute ensuite un cosolvant,  
refroidit et filtre le mélange réactionnel,  
pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (II).

10 Par ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, on entend un composé de formule (A) ou un  
mélange de composés de formule (A) :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou  
différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), et X représente un atome  
d'halogène.

15 Les ammoniums quaternaires de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> préférés sont les catalyseurs Adogen 464<sup>®</sup> et  
Aliquat 336<sup>®</sup>.

De façon surprenante, seule l'utilisation d'un ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> permet  
l'obtention du composé de formule (II) à la fois avec un temps de réaction très réduit et  
avec une très bonne sélectivité, à la différence d'autres types d'ammoniums quaternaires,  
20 comme le montre le tableau suivant :

CABINET AKEMAN  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
115, rue de la République  
CAEN (14100) FRANCE  
Tél/Fax: (212.22) 31.02.30 / 31.04.53



La troisième et dernière étape du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) mis au point par la Demanderesse consiste à transformer le tétraester de formule (II) en sel distrontique du tétracide correspondant.

5 Le brevet EP 0415 850 décrit trois méthodes pour cette transformation. La troisième des méthodes décrites, qui consiste à chauffer le composé de formule (IIa), cas particulier des composés de formule (II), en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de strontium, puis à distiller l'éthanol et à isoler le composé de formule (I) par précipitation, présente l'avantage d'être extrêmement simple à mettre en œuvre.

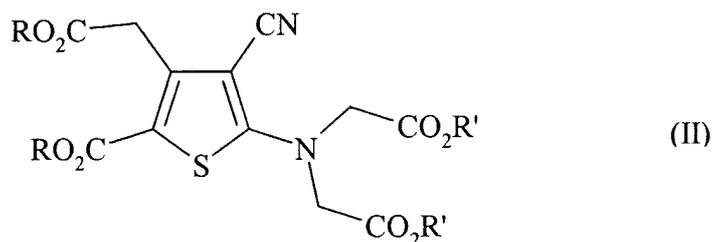
10 Cependant, en opérant dans les conditions décrites pour cette troisième méthode, la Demanderesse n'a obtenu le ranélate de strontium qu'avec un rendement de 80 % et une pureté de 87 %.

15 Or, le ranélate de strontium étant insoluble dans la plupart des solvants, sa purification ultérieure est extrêmement laborieuse. Une telle méthode était donc incompatible avec l'utilisation du ranélate de strontium comme principe actif pharmaceutique, qui nécessite une pureté supérieure ou égale à 98 %.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse industriel permettant l'obtention du ranélate de strontium, non seulement avec une pureté chimique excellente, ne nécessitant pas de retraitement avant son utilisation comme principe actif pharmaceutique, mais également avec un rendement excellent.

20 Plus spécifiquement, l'étape finale du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) mis au point par la Demanderesse met en œuvre le composé de formule (II) :

CABINET AKAÏMAN  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
15, rue de la République  
04 3 22 23 31 04.53  
Tel/Fax: (41) 22 23 31 04.53



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, R représentant de préférence le groupement méthyle, et R' représentant de préférence un groupement méthyle ou éthyle,

5 que l'on met en réaction avec de l'hydroxyde de strontium en quantité supérieure ou égale à 2 moles par mole de composé de formule (II),  
au reflux de l'eau,  
pendant au moins 5 heures,  
puis que l'on filtre le précipité obtenu à chaud,  
10 que l'on lave le gâteau obtenu avec de l'eau bouillante,  
pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I) et à ses hydrates.

- De façon surprenante, le remplacement du mélange éthanol / eau par l'eau seule améliore de façon drastique, non seulement la pureté du ranélate de strontium obtenu,  
15 mais encore le rendement.
- D'autre part, la suppression de l'étape de distillation de l'éthanol simplifie encore le procédé.

La quantité d'eau dans le mélange réactionnel est préférentiellement supérieure ou égale à 8 ml par gramme de composé de formule (II).

20 La quantité d'hydroxyde de strontium est préférentiellement comprise entre 2 et 2,5 moles par mole de composé de formule (II).

CABINET AKZIMAN  
CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
15, rue de la République  
CAEN (14000) FRANCE  
Tél/Fax: (02) 22.31.02.50 / 31.04.53

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Les exemples 1A et 1B illustrent la première étape du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium par la Demanderesse ; les exemples 2A, 2B, 2C et 2D, la deuxième étape de ce procédé ; enfin, l'exemple 3 illustre la troisième et dernière étape de ce procédé.

5 **EXEMPLE 1A : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.**

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

10 Charger ensuite 73,6 kg de soufre, puis amener le mélange au reflux.

Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

Le 5-amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle est ainsi obtenu avec un rendement de 77 % et une pureté chimique de 98 %.

15 **EXEMPLE 1B : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophèncarboxylate de méthyle.**

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

20 Le composé de formule (VI) ainsi obtenu, ou sel d'addition du 3-(dicyanométhylène)-5-hydroxy-5-méthoxy-4-penténoate de méthyle avec la morpholine, est isolé par filtration après refroidissement du milieu, puis mis en réaction dans le méthanol avec 73,6 kg de

soufre.

Le mélange est ensuite amené au reflux.

Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

5 **EXEMPLE 2A** : **5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.**

Dans un réacteur, charger 400 kg d'acide 5-amino-3-(carboxyméthyl)-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, 478 kg de carbonate de potassium, 2810 l d'acétone, 16 kg d'Adogen 464<sup>®</sup> et 529,6 kg de bromoacétate de méthyle.

10 Amener la température à 60°C. Après 5 h de reflux, refroidir le mélange réactionnel, puis le filtrer. Concentrer le filtrat obtenu.

Ajouter du méthanol, refroidir et filtrer la suspension obtenue, puis sécher la poudre.

15 Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle est ainsi obtenu avec un rendement supérieur à 85 % et une pureté chimique supérieure à 98 %.

**EXEMPLE 2B** : **5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.**

20 Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant l'Adogen 464<sup>®</sup> par l'Aliquat 336<sup>®</sup>.

CABINET AKAIMAN  
CONSEIL EN PRODUITS CHIMIQUES  
105, rue de la République  
CA 44 123 45 67 89  
Tél/Fax : (0)2 22 31 05 10 / 31 04 53

**EXEMPLE 2C**: 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.

Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène  
carboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant  
5 l'acétone par l'acétonitrile.

**EXEMPLE 2D**: 5-[Bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.

Le 5-[bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène  
carboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant  
10 les 529,6 kg de bromoacétate de méthyle par 578,1 kg de bromoacétate d'éthyle.

**EXEMPLE 3**: Sel distronique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, octahydrate.

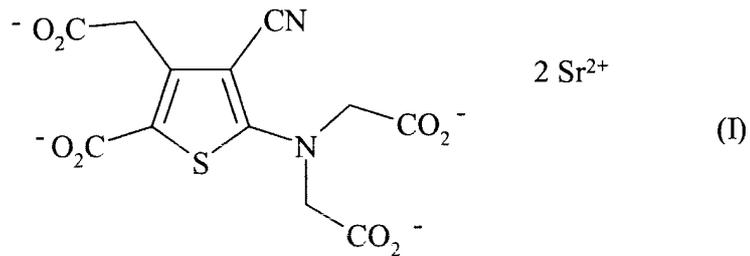
Charger dans un réacteur 770 kg d'hydroxyde de strontium et 5 500 l d'eau, puis 550 kg de  
5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène  
15 carboxylate de méthyle. Porter au reflux et maintenir le reflux pendant 5 heures minimum,  
puis filtrer le mélange réactionnel à chaud, laver le gâteau par de l'eau bouillante, et sécher  
la poudre obtenue.

L'octahydrate du sel distronique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-  
carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique est ainsi obtenu avec un rendement de  
20 96% et une pureté chimique de 98 %.

CABINET ARSIMAN  
CONSEIL EN PRODUITS VÉGÉTAUX  
115, rue de la République  
CA 44114 4014 44114  
Tél/Fax: (212.22 31.6 20.31 04.53

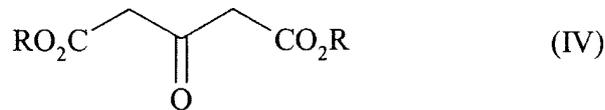
**REVENDICATIONS**

1. Procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :



et de ses hydrates,

5 caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (IV) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

avec le malononitrile de formule (V) :

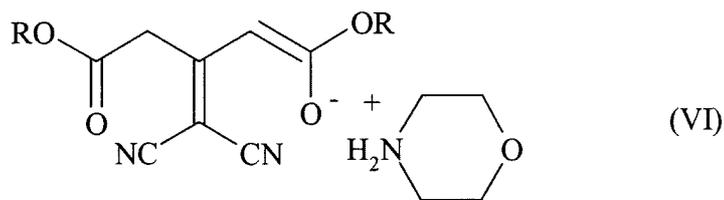


10 dans le méthanol,

en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),

pour conduire au composé de formule (VI) :

CABINET AKOUMIAN  
 CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 15, rue de la République  
 CA 91000 EVRY-COURCOURONNES  
 Tél/Fax: (212 22 31) 02 30 51 04 51



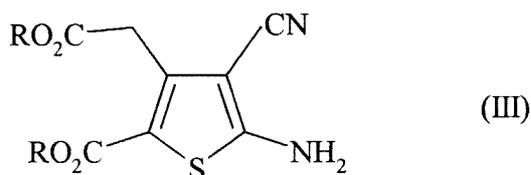
dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),

5 que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,

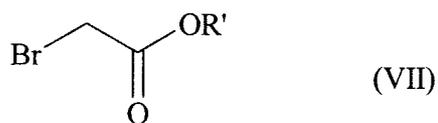
et que l'on isole le composé ainsi obtenu par précipitation en présence d'eau, suivie d'une filtration,

pour conduire au composé de formule (III) :



10 dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on met en réaction avec un composé de formule (VII) :



dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>,

15 et de carbonate de potassium,

au reflux d'un solvant organique,

que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,

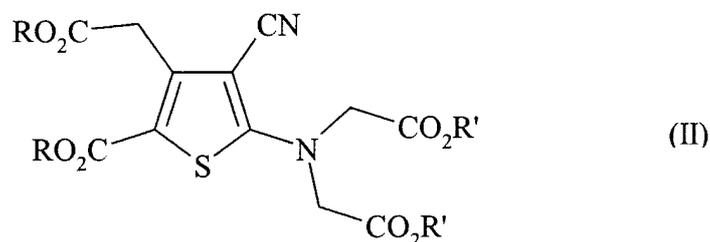
puis que l'on concentre le milieu par distillation,

que l'on ajoute ensuite un cosolvant,

CABINET AKBIMAN  
 CONSEIL ET PRODIGES INDUSTRIELS  
 115, rue de la République - 93000 Paris  
 CA - 115 4 44 - A 115 44  
 Tél/Fax : (212) 22 31 65 50 51 04 53

refroidit et filtre le mélange réactionnel,

pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (II) :



dans laquelle R et R' sont tels que définis précédemment,

- 5 que l'on met en réaction avec de l'hydroxyde de strontium en quantité supérieure ou égale à 2 moles par mole de composé de formule (II),  
 au reflux de l'eau,  
 pendant au moins 5 heures,  
 puis que l'on filtre le précipité obtenu à chaud,  
 10 que l'on lave le gâteau obtenu avec de l'eau bouillante,  
 pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I) et à ses hydrates,

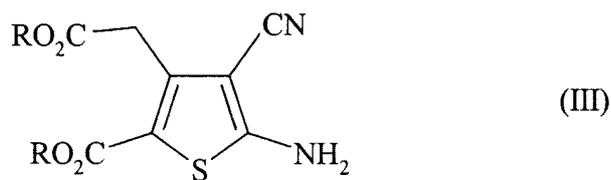
étant entendu que par ammonium quaternaire de type C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, on entend un composé de formule (A) ou un mélange de composés de formule (A) :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>), et X représente un atome d'halogène.

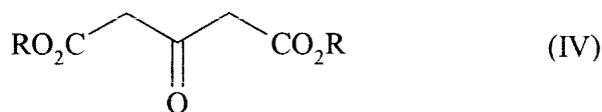
2. Procédé de synthèse industriel des composés de formule (III) :

CABINET AKZEMAN  
 CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 105, rue de Valenciennes, 59000 Lille  
 CA 110 400 45 46 47 48 49 50 51 52 53  
 Tel/Fax: (0)3 20 22 13 11 66 50 51 64 53



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (IV) :



5 dans laquelle R est tel que défini précédemment,

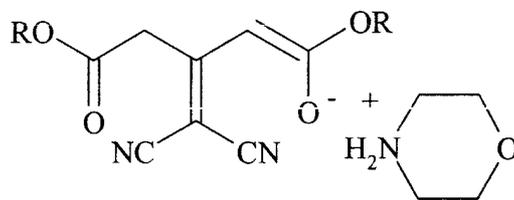
avec le malononitrile de formule (V) :



dans le méthanol,

10 en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),

pour conduire au composé de formule (VI) :



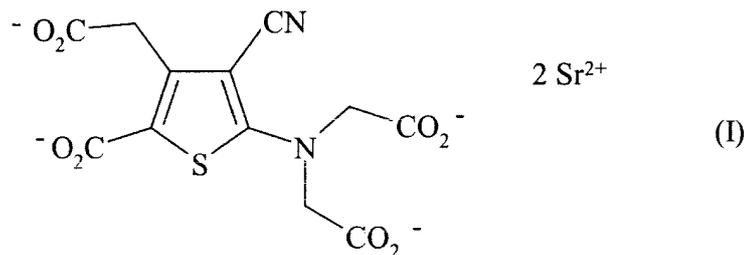
CABINET ABOUIMAN  
 CONSEIL EN PROTECTION INDUSTRIELLE  
 105, rue de la République, 93000 LA SEINE  
 C.A. 4-14-93-94-95-96-97-98-99-01-04-53  
 Tél/Fax: (212.22) 31.00-30.51 04.53

dans laquelle R est tel que défini précédemment,

15 que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par mole

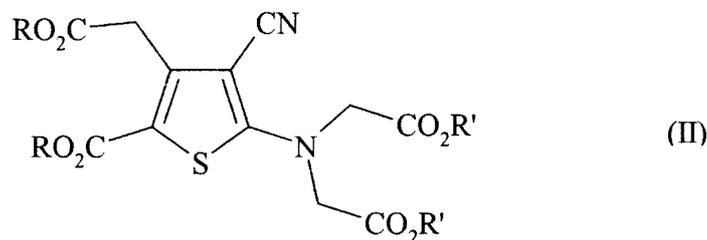
de composé de formule (IV),  
 que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,  
 et que l'on isole le composé de formule (III) ainsi obtenu par précipitation en présence  
 d'eau suivie d'une filtration.

5 3. Procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :



et de ses hydrates,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :



10 dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

avec de l'hydroxyde de strontium en quantité supérieure ou égale à 2 moles par mole de  
 composé de formule (II),

au reflux de l'eau,

15 pendant au moins 5 heures,

puis que l'on filtre le précipité obtenu à chaud,

que l'on lave le gâteau obtenu avec de l'eau bouillante,

CABINET KEDIMAN  
 CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 105 RUE DE LA RÉPUBLIQUE  
 CASABLANCA ALGER MAROC  
 Tél/Fax: (212-22) 31.05.50 / 31.04.53

pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I) et à ses hydrates.

4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la quantité de méthanol utilisé dans la synthèse du composé de formule (III) est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (IV).
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 2, ou 4, caractérisé en ce que la température de réaction entre les composés de formule (IV) et (V) est inférieure à 50°C.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4 ou 5, caractérisé en ce que le temps de réaction au reflux entre le composé de formule (VI) et le soufre est compris entre 1 h 30 et 3 h.
7. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de carbonate de potassium utilisé dans la synthèse du composé de formule (II) est comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 7, caractérisé en ce que la quantité de composé de formule (VII) est comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 7 ou 8, caractérisé en ce que le volume initial de solvant organique utilisé pour la réaction du composé de formule (III) avec le composé de formule (VII) est compris entre 6 et 12 ml par gramme de composé de formule (III).
10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, ou 7 à 9, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour la réaction du composé de formule (III) avec le composé de formule (VII) est l'acétone ou l'acétonitrile.

CABINET  
CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
DES BREVETS ET MARQUES  
CASABLANCA - MAROC  
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.53

11. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, ou 7 à 10, caractérisé en ce que le cosolvant utilisé pour l'isolement du composé de formule (II) est le méthanol.
- 5 12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, ou 7 à 11, caractérisé en ce que le composé de formule (II) obtenu a une pureté chimique supérieure à 98 %.
13. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, caractérisé en ce que la quantité d'eau utilisée pour la réaction du composé de formule (II) avec l'hydroxyde de strontium est supérieure ou égale à 8 ml par gramme de composé de formule (II).
- 10 14. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 13, caractérisé en ce que la quantité d'hydroxyde de strontium est comprise entre 2 et 2,5 moles par mole de composé de formule (II).
- 15 15. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 3, ou 7 à 14, caractérisé en ce que R représente le groupement méthyle et R' représente un groupement méthyle ou éthyle.

CABINET ALLOUMAN  
CABINET EN PROPRIÉTÉ  
115, Bd. KOUSSOU, ALGER  
CASABLANCA, MAROC  
Tél/Fax: (212.22) 31.05.50 / 31.04.50