

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 06971**

---

(54) Esters désacétoxy de céphalosporine, leurs sels et leurs procédés de fabrication.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 D 501/22.

(22) Date de dépôt..... 7 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 17 avril 1980, n° 21463 A/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 43 du 23-10-1981.

---

(71) Déposant : DOBFAR SPA, résidant en Italie.

(72) Invention de : Marco Falciani et Renato Broggi.

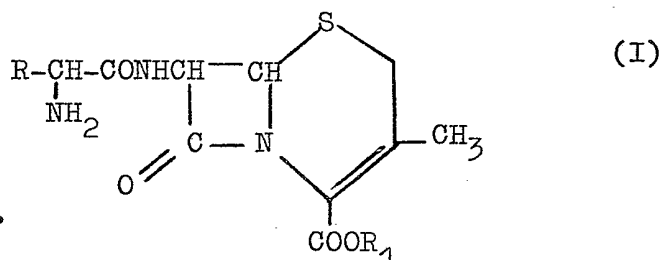
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Francis Marquer,  
35, av. Victor-Hugo, 78190 Voisins-le-Bretonneux.

---

L'invention se rapporte à de nouveaux esters des désacétoxy céphalosporine, en particulier la céphradine et le céphadroxyle, leurs sels et leurs procédés de fabrication.

5 Ces esters ont la même formule structurale ci-après

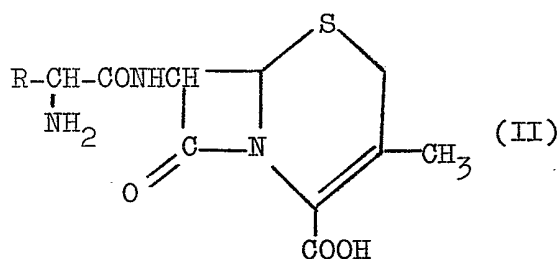



L'invention se rapporte également aux sels pharmaceutiquement acceptables des esters de formule (I) et, en particulier, aux chlorhydrates, aux p-toluène sulfonates et  
10 aux  $\beta$ -naphtalène-sulfonates.

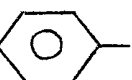
Les esters de formule (I) sont préparés en faisant réagir 7-ADCA avec du bromophthalide ou du chlorométhyle pivalate en présence d'une alkylamine, dans un solvant pris dans le groupe composé de la diméthylformamide, du diméthyle  
15 sulphoxyde, de la diméthylacétamide et de la formamide, à une température comprise entre 0° et 70° C, pour fournir un ester de 7-ADCA que l'on fait réagir dans un solvant organique polaire aprotique chloré et en présence d'un accepteur de l'acide chlorhydrique, avec le chlorhydrate de chlorure  
20 de D(-)dihydrophénylglycine ou de D(-)p-hydroxy phénylglycine, les composés de formule (I) étant isolés du mélange de réaction sous la forme de sels, après des lavages à l'eau acidifiée à pH 1,0 - 4,0 et addition d'un acide pharmaceutiquement acceptable, par traitement avec un solvant  
25 pris dans le groupe composé de l'éther d'éthyle, l'éther de pétrole et l'hexane. Les composés de formule (I) et leurs sels sont des antibiotiques ayant une activité similaire à celle de la céphradine et du céphadroxyle.

- 2 -

La céphradine et le céphadroxyde sont des composés ayant la formule



dans laquelle R =  (radical 1,4-cyclohexadiényle)

dans laquelle R = HO- (radical p-hydroxyphényle)

- 5 La céphradine est un produit bien connu en soi, décrit dans le brevet américain n° 3 485 812.

Le céphadroxyde est un produit bien connu en soi décrit dans le brevet américain n° 3 985 741.

- 10 Une des caractéristiques des nouveaux esters est qu'une fois absorbés dans l'organisme ils s'hydrolysent, libérant dans le temps les antibiotiques dont ils sont dérivés. Cette libération des antibiotiques d'origine, prolongée dans le temps, assure le maintien, au cours d'une période prolongée, de niveaux hématiques élevés.

- 15 L'invention sera mieux comprise à l'aide d'un certain nombre d'exemples non limitatif, donnés ci-après.

#### EXEMPLE 1

- 20 Dans un flacon de réaction on introduit 2000 ml de diméthylformamide, 214 g (1 mole) de 7-ADCA et 213 g (1 mole) de bromophtalide ; le mélange est chauffé à 35° C, puis on commence à ajouter goutte à goutte 101 g (1 mole) de triéthylamine et cette addition est achevée en 3 heures. Lorsqu'elle est terminée, on agite le mélange pendant 2 heures à 35° C, puis on refroidit à 0° C et on dilue avec
- 25 4000 ml d'eau, en réglant le pH à 1,0 avec 37 % d'acide chlorhydrique et en ajoutant 3000 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On sépare les phases et la phase aqueuse est de nouveau extraite avec 1000 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

- 30 Les phases méthylène sont combinées, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre et évaporées à 40° C jusqu'à 50 % en volume.

- 3 -

La phase méthylène est ajoutée goutte à goutte pendant 30 minutes à 4000 ml d'éther de pétrole. Un produit de couleur paille est obtenu qui, après 1 heure sous agitation, est filtré, lavé avec de l'éther de pétrole et séché à 40° C.

5 On obtient 190 g de chlorhydrate d'ester phtalidique de 7-ADCA.

K.F. = 0,3 %

$[\alpha]_D$  (c = 1 MeOH) = + 75°

TLC = spot unique

10 En utilisant du sulfoxyde de diméthyle ou de la diméthylacétamide comme solvant à la place de DMF on obtient des résultats analogues. Les mêmes résultats sont obtenus en utilisant de la diéthylamine à la place de triéthylamine.

#### 15 EXEMPLE 2

Chlorhydrate de l'ester phtalidique de céphadroxyle  
(chlorhydrate de taldroxyle)

On introduit dans un flacon de réaction 380 ml de chlorure de méthylène et 38,25 g (0,1 mole) de chlorhydrate  
20 d'ester phtalidique de 7-ADCA. A 15° C, on ajoute 10,1 g (0,1 mole) de triéthylamine pour enlever l'acide chlorhydrique du chlorhydrate, et ensuite 58 g (1 mole) d'oxyde de propylène et, toujours à 15° C, 27,1 g (0,102 mole) de sol-  
25 vate émidioxane de chlorhydrate de chlorure de D(-)p-hydroxyphénylglycine. On chauffe le mélange à 25° C et après 1 heure et demie la réaction est terminée. Le mélange est refroidi à 0° C et on ajoute 100 ml d'eau ; le pH est réglé à 1,0 avec de l'acide chlorhydrique concentré et les phases sont séparées. La phase méthylène est de nouveau ex-  
30 traite avec 50 ml d'eau glacée à pH 1,0. Le méthylène contenant le produit est séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis filtré et dilué avec 1500 ml d'éther de pétrole. On obtient un produit cristallin blanc, qui, après agitation pendant 2 heures, est filtré, lavé avec de l'éther de pétrole et séché à 40° C.

35 On obtient 39,8 g de chlorhydrate d'ester phtalidique de céphadroxyle (chlorhydrate de taldroxyle).

K.F. = 3,2 %

TLC = spot unique (agent d'élution : acide formique/  
acétonitrile 1 : 20)

40  $[\alpha]_D$  (c = 1 MeOH) = 115 ° à l'état sec

E 1 % 263 nm = 153  
1 cm

Titre microbiologique = 665 mcg/mg sous forme de céphadro-  
xyle anhydre.

### EXEMPLE 3

#### 5 Tosilate d'ester phtalidique de céphadroxyle (tosilate de taldroxyle)

On introduit dans un flacon de réaction 330 ml de chlorure de méthylène et 38,25 g (0,1 mole) de chlorhydrate d'ester phtalidique de 7-ADCA. A 15° C, on ajoute 10,1 g  
10 (0,1 mole) de triéthylamine pour enlever l'acide chlorhydrique du chlorhydrate, puis 58 g (1 mole) d'oxyde de propylène et, toujours à 15° C, 27,1 g (0,102 mole) de solvate émidioxane de chlorhydrate de chlorure de D(-)p-hydroxyphénylglycine. On chauffe le mélange à 30° C et, après 1 heure et  
15 demie, la réaction est terminée. On refroidit le mélange à 0° C et on ajoute 100 ml d'eau ; on règle le pH à 1,0 avec de l'acide chlorhydrique concentré et les phases sont séparées. La phase méthylène est extraite de nouveau avec 50 ml d'eau glacée à pH 1,0. La séparation est de nouveau effec-  
20 tuée et la phase méthylène est stratifiée avec 200 ml d'eau et, à 0° C, on ajoute 19 g (0,1 mole) d'acide monohydrate de p-toluènesulfonique. On règle le pH à 1,2 - 1,5 et, après agitation pendant 30 minutes, on sépare les phases. La solution de méthylène contenant le tosilate d'ester phtalidique  
25 de céphadroxyle (tosilate de taldroxyle) est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et diluée avec 1000 ml d'éther d'éthyle.

On obtient un produit cristallin blanc qui, après 1 heure de cristallisation, est filtré, lavé avec 100 ml d'-  
30 éther d'éthyle et séché sous vide à 40° C.

On obtient 53,5 g de tosilate d'ester phtalidique de céphadroxyle.

K.F. = 3,1 %

TLC := spot unique

35  $\left[ \alpha \right]_D^{20}$  (c = 1, MeOH) = + 92° à l'état sec

E 1 % à 263 nm = 123  
1 cm

Titre microbiologique = 553 mcg/mg sous forme de céphadro-  
xyle anhydre.

EXEMPLE 4Napsilate d'ester phtalidique de céphadroxyde (napsilate de taldroxyde)

- On introduit dans un flacon de réaction 350 ml
- 5 de chlorure de méthylène et 38,25 g (0,1 mole) de chlorhydrate d'ester phtalidique de 7-ADCA. A 15° C, on ajoute 10,1 g (0,1 mole) de triéthylamine, puis 58 g (1 mole) d'oxyde de propylène, et, toujours à 15° C, 27,1 g (0,102 mole) de chlorhydrate de chlorure de D(-)p-hydroxyphénylglycine.
- 10 Le mélange est chauffé à 30° C et, après une heure et demie, la réaction est terminée. La solution est refroidie à 0° C et on y ajoute 100 ml d'eau ; on règle le pH à 1,0 avec de l'acide chlorhydrique concentré et les phases sont séparées. La phase méthylène est de nouveau lavée avec 50 ml d'eau
- 15 glacée, puis séparée de nouveau et la phase méthylène est stratifiée avec 200 ml d'eau. A 0° C, on ajoute 24,8 g (0,1 mole) de monohydrate de sulfonate de  $\beta$ -naphtalène de sodium, on règle le pH à 1,2 - 1,5 avec 37 % de HCl et, après agitation pendant 30 minutes, les phases sont séparées.
- 20

La solution de méthylène contenant le napsilate d'ester phtalidique de céphadroxyde (napsilate de taldroxyde) est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et diluée avec 1100 ml d'éther d'éthyle.

- 25 On obtient un produit cristallin blanc, qui, après cristallisation pendant 20 minutes, est filtré, lavé avec 100 ml d'éther d'éthyle et séché sous vide à 40° C, ce qui donne 55 g du produit indiqué ci-dessus.

K.F. = 2,3 %

- 30 TLC = spot unique

$[\alpha]_D^{25}$  (c = 1, MeOH) = + 89° à l'état sec

E  $\frac{1}{1}$  % à 263 nm = 118

Titre microbiologique = 510 mcg/mg sous forme de céphadroxyde anhydre.

- 35 EXEMPLE 5

Chlorhydrate d'ester phtalidique de céphradine (chlorhydrate de talphradine)

- On utilise le même procédé avec les mêmes quantités qu'à l'exemple 2, à l'exception du fait qu'on utilise
- 40 21,2 g (0,102 mole) de chlorhydrate de chlorure de D(-)-

- 6 -

dihydrophénylglycine à la place de chlorhydrate de chlorure de p-hydroxy phénylglycine.

On obtient 43,9 g de chlorhydrate d'ester phtalidique de céphradine.

5 K.F. = 2,3 %

TLC = spot unique

$[\alpha]_D$  (c = 1, MeOH) = + 59° à l'état sec

Titre microbiologique = 655 mcg/mg sous forme de céphradine anhydre.

10 EXEMPLE 6

Tosilate d'ester phtalidique de céphradine (tosilate de talphradine)

On utilise le même procédé avec les mêmes quantités qu'à l'exemple 3, à l'exception du fait qu'on utilise

15 21,2 g (0,102 mole) de chlorhydrate de chlorure de D(-)-dihydrophénylglycine à la place de chlorhydrate de chlorure de D(-)p-hydroxy phénylglycine.

On obtient 55,5 g de tosilate d'ester phtalidique de céphradine (tosilate de talphradine).

20 K.F. = 1,3 %

TLC = spot unique

$[\alpha]_D$  (c = 1, MeOH) + 43° à l'état sec

Titre microbiologique = 523 mcg/mg sous forme de céphradine anhydre.

25 EXEMPLE 7

Napsilate d'ester phtalidique de céphradine (napsilate de talphradine)

On utilise le même procédé avec les mêmes quantités qu'à l'exemple 4, à l'exception du fait qu'on ajoute

30 21,2 g (0,102 mole) de chlorhydrate de chlorure de D(-)-dihydrophénylglycine à la place de chlorhydrate de chlorure de D(-)p-hydroxy phénylglycine.

On obtient 56 g de napsilate d'ester phtalidique de céphradine (napsilate de talphradine).

K.F. = 2,6 %

35 TLC = spot unique

$[\alpha]_D$  (c = 1, MeOH) + 43° à l'état sec

Titre microbiologique = 507 mcg/mg sous forme de céphradine anhydre.

EXEMPLE 8Chlorhydrate d'ester pivalique de 7-ADCA

On introduit, dans un flacon de réaction, 1900 ml de diméthylformamide, 214 g (1 mole) de 7-ADCA et 150,45 g (1 mole) de pivalate de chlorométhyle ; on chauffe à 40° C et on ajoute 101 g (1 mole) de triéthylamine pendant 2 heures. On agite le mélange à 40° C pendant 6 heures. La suspension ainsi obtenue est filtrée, le résidu comprenant le 7-ADCA qui n'a pas réagi et le chlorhydrate de triéthylamine (dont on récupère 53 g). Le filtrat est refroidi à 0° C et dilué avec 3500 ml d'eau ; puis le pH est réglé à 1,8 avec 37 % d'HCl, et on extrait avec 500 ml d'éther d'éthyle. La phase aqueuse obtenue est extraite avec 2000 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, séparée et extraite de nouveau avec 800 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les extraits de méthylène sont combinés, séchés sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporés sous vide.

On obtient une huile qui est émiétée à l'acétone.

Le produit cristallin ainsi obtenu est filtré, lavé avec de l'acétone et séché sous vide à 40° C.

On obtient 204 g de chlorhydrate d'ester pivalique de 7-ADCA.

K.F. = 1,2 %

$[\alpha]_D^{25}$  (c = 1 %, MeOH) + 65°

En utilisant le sulfoxyde de diméthyle ou la diméthylacétamide comme solvant, on obtient des résultats analogues. En utilisant de la diéthylamine à la place de triéthylamine comme base, on obtient également des résultats analogues.

30 EXEMPLE 9Chlorhydrate d'ester pivalique de céphradine (chlorhydrate de pivphradine)

On introduit dans un flacon de réaction 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 36,44 g (0,1 mole) de chlorhydrate d'ester pivalique de 7-ADCA. A 20° C, on ajoute 10,1 g (0,1 mole) de triéthylamine, puis 55 g d'oxyde de propylène. Le mélange est refroidi à 10° C et additionné de 21,5 g de chlorhydrate de chlorure de D(-)dihydrophénylglycine ; la température est limitée à + 20° C et maintenue à cette valeur pendant une heure et demie. Le mélange est refroidi à 0° C et on y



- 8 -

ajoute 150 ml d'eau glacée ; on règle le pH à 1,0 avec de l'acide chlorhydrique concentré et on sépare les phases. La phase méthylène est de nouveau lavée avec 100 ml d'eau à un pH de 1,0 ; puis on décante et la phase organique est  
 5 séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre. La phase organique ainsi obtenue est diluée avec 1500 ml d'éther d'éthyle, ce qui donne un produit cristallin fin de couleur blanche qui, après cristallisation pendant une heure, est filtré, lavé avec 100 ml d'éther d'éthyle et séché sous vide à 40° C.

10 On obtient 42,3 g de chlorhydrate d'ester pivalique de céphradine.

K.F. = 2,5 %

TLC = spot unique (agent d'élution :  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HCOOH}$  20 : 1)

$[\alpha]_D^{20}$  (c = 1 %, MeOH) + 60° à l'état sec

15  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  à 262 nm = 155

Titre microbiologique : 677 mcg/mg sous forme de céphradine anhydre.

#### EXEMPLE 10

20 Tosilate d'ester pivalique de céphradine (tosilate de pivalique de céphradine)

On introduit dans un flacon de réaction 330 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et 36,44 g (0,1 mole) de chlorhydrate d'ester pivalique de 7-ADCA. A 15° C, on ajoute 10,1 g (0,1 mole) de triéthylamine (TEA) et ensuite 58 g d'oxyde de propylène. Le mélange est refroidi à 10° C et on y ajoute 21,5 g  
 25 de chlorhydrate de chlorure de (-)-dihydrophénylglycine ; la température est limitée à + 20° C et maintenue à cette valeur pendant une heure et demie. Le mélange est refroidi à 0° C et on y ajoute 150 ml d'eau glacée ; le pH est réglé  
 30 à 1,0 avec de l'acide chlorhydrique concentré et les phases sont séparées ; puis, la phase organique est lavée de nouveau avec 100 ml d'eau à pH 1,0 et décantée et la phase organique ainsi obtenue est stratifiée avec 200 ml d'eau. A 0° C, on ajoute 19 g (0,1 mole) d'acide sulfonique monohydrate p-toluène ; on règle le pH à 1,2 - 1,5 et, après  
 35 agitation pendant 30 mn, on sépare les phases. La solution de méthylène contenant le produit est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et diluée avec 1200 ml d'éther de pétrole.

- 9 -

On obtient un produit cristallin blanc fin qui, après agitation pendant 30 mn, est filtré, lavé avec 100 mm d'éther de pétrole et séché sous vide à 40° C.

On obtient 53 g de tosilate d'ester pivalique de  
5 céphradine (tosilate de pivphradine).

K.F. = 2,1 %

TLC = spot unique

$[\alpha]_D$  (c = 1 %, MeOH) = 47° à l'état sec

Titre microbiologique = 53 mcg/mg.

10 EXEMPLE 11

Napsilate d'ester pivalique de céphradine (napsilate de pivphradine)

En suivant le même procédé et avec les mêmes quantités qui ont été décrits à l'exemple 10, mais en ajoutant 24,8 g (0,1 mole) de sel de sodium d'acide sulfonique monohydrate  $\beta$ -naphtalène, on obtient du napsilate de pivphradine sous la forme d'un solide cristallin.

Rendement = 52 g de napsilate d'ester pivalique de céphradine (napsilate de pivphradine).

20 K.F. = 1,8 %

TLC = spot unique

$[\alpha]_D$  (c = 1 %, MeOH) = 45° à l'état sec

Titre microbiologique : 529 mcg/mg sous forme de céphradine anhydre.

25 EXEMPLE 12

Chlorhydrate d'ester pivalique de céphadroxy (chlorhydrate de pivdroxy)

On introduit dans un flacon de réaction, tout d'abord 400 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , puis 36,44 g (0,1 mole) de chlorhydrate d'ester pivalique de 7-ADCA. A 10° C, on ajoute 10,1 g (0,1 mole) de TEA et 60 g d'oxyde de propylène. Le mélange est refroidi à 0° C et additionné de 27,4 g (0,103 mole) de solvate émidioxane de chlorhydrate de chlorure de D(-)p-hydroxy phénylglycine, tout en maintenant la température à 20° C et en autorisant le mélange à reposer à 20° C pendant une heure et demie. Le mélange est alors refroidi à 0° C et additionné de 200 ml d'eau glacée ; le pH est réglé à 1,0 avec de l'acide chlorhydrique concentré et les phases sont séparées. La phase méthylène est de nouveau

- 10 -

lavée avec 100 ml d'eau à pH 1,0.

La phase organique ainsi obtenue est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre, filtrée et diluée avec 1500 ml d'éther de pétrole. Un produit blanc cristallin est obtenu qui, après 5 agitation pendant 30 mn, est filtré, lavé avec 200 ml d'éther de pétrole et séché sous vide à 40° C.

On obtient 41 g de chlorhydrate d'ester pivalique de céphadroxyde (chlorhydrate de pivdroxyde).

K. F. = 2,1 %

10 TLC = spot unique (Agent d'élution :  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HCOOH}$  20 : 1)  
 $[\alpha]_D^{20}$  (c = 1 %, MeOH) = + 120° à l'état sec  
 Titre microbiologique = 700 mcg/mg sous forme de céphadroxyde anhydre.

#### EXEMPLE 13

15 Tosilate d'ester pivalique de céphadroxyde (tosilate de pivdroxyde)

On utilise le même procédé qu'à l'exemple 12 avec les mêmes quantités. La phase méthylène est stratifiée avec 200 ml d'eau, puis additionnée de 19 g (0,1 mole) d'acide 20 sulfonique monohydrate p-toluène ; le pH est réglé à 1,2 et, après 30 mn, les phases sont séparées. La couche de méthylène est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, et le filtrat est ajouté goutte à goutte pendant 30 mn à 1300 ml d'éther de pétrole sous agitation. Le produit cris- 25 tallin ainsi formé est filtré, lavé avec 200 ml d'éther de pétrole et séché sous vide à 40° C.

On obtient 55 g de tosilate d'ester pivalique de céphadroxyde (tosilate de pivdroxyde).

K.F. = 1,8 %

30 TLC = spot unique  
 $[\alpha]_D^{20}$  (c = 1 %, MeOH) = + 93° à l'état sec  
 Titre microbiologique = 550 mcg/mg sous forme de céphadroxyde anhydre.

#### EXEMPLE 14

35 Napsilate d'ester pivalique de céphadroxyde (napsilate de pivdroxyde)

On utilise le même procédé qu'à l'exemple 12 avec les mêmes quantités. La couche de méthylène obtenue après des lavages à l'eau est stratifiée avec 250 ml d'eau et ad- 40 ditionnée de 24,8 g (0,1 mole) de sel de sodium d'acide

sulfonique monohydrate de  $\beta$ -naphtalène ; le pH est réglé à 1,2 - 1,3 et, après 30 mn, les phases sont séparées.

Le méthylène obtenu est séché sur du sulfate de sodium, filtré et ajouté goutte à goutte pendant 30 mn à  
 5 1500 ml d'éther de pétrole. Le produit cristallin ainsi formé est filtré, lavé avec 200 ml d'éther de pétrole et séché sous vide à 40° C.

On obtient 56,6 g de napsilate d'ester pivalique de céphadroxyle (napsilate de pivdroxyle).

10 K. F. = 2,3 %

TLC = spot unique

$[\alpha]_D^{25}$  (c = 1 %, MeOH) = + 90° à l'état sec

E 1 % à 262 nm = 120

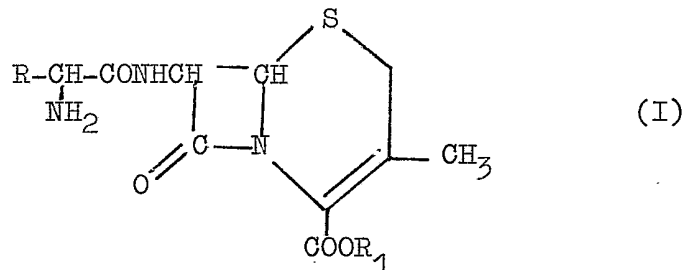
1 cm

Titre microbiologique = 539 mcg/mg sous forme de céphadro-  
 15 xyle anhydre.

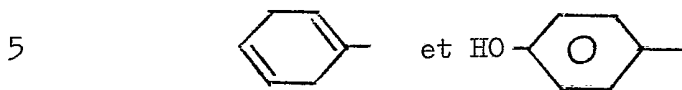
Dans tous les exemples décrits ci-dessus, l'emploi d'accepteurs pour l'acide chlorhydrique autres que l'oxyde de propylène, tels que le bicarbonate de sodium et l'acétamide, conduiraient à des résultats analogues.

REVENDICATIONS

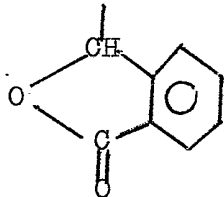
1. Esters de céphalosporine désacétoxy de formule



dans laquelle R est sélectionné dans le groupe composé de



et R<sub>1</sub> est sélectionné dans le groupe composé de



et -CH<sub>2</sub>-OCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

2. Sels pharmaceutiquement acceptables des esters de formule (I).

3. Sels pharmaceutiquement acceptables des esters de formule (I), pris dans le groupe composé des chlorhydrates, des p-toluène sulfonates et des  $\beta$ -naphtalène sulfonates de ces esters.

4. Procédé de préparation de sels d'esters de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir 7-ADCA avec du bromophtalide ou du pivalate de chlorométhyle en présence d'une alkylamine, dans un solvant sélectionné dans le groupe composé de la diméthylformamide, du diméthyle sulfoxyde, de la diméthylacétamide et de la formamide, à une température comprise entre 0 et 70° C, pour fournir un ester de 7-ADCA, que l'on fait réagir dans un solvant organique polaire aprotique chloré et en présence d'un accepteur pour l'acide chlorhydrique, avec des chlorhydrates de chlorure de D(-)dihydrophénylglycine et de D(-)p-hydroxyphénylglycine, les composés de formule (I) étant isolés du mélange de réaction sous la forme de sels, après des lavages à l'eau.

acidifiée à pH compris entre 1,0 et 4,0 et addition d'un acide pharmaceutiquement acceptable, par traitement avec un solvant sélectionné dans le groupe composé de l'éther d'éthyle et de l'éther de pétrole.

- 5            5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ledit acide pharmaceutiquement acceptable est pris dans le groupe composé de l'acide chlorhydrique, de l'acide p-toluène-sulfonique et de l'acide  $\beta$ -naphtalène sulfonique.