

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 593 502**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **86 01224**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 C 131/08; A 61 K 31/15, 31/33; C 07 D  
521/00.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 29 janvier 1986.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 31 du 31 juillet 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : PANMEDICA S.A., Société  
anonyme. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Claude Laruelle, Marcel Lepant et Bernard  
Raynier.

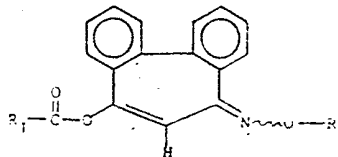
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Ores.

⑤4 Nouveaux dérivés acyloxy-7 (R-oxyimino)-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène, leurs procédés de préparation et leur  
application comme médicaments.

⑤7 Nouveaux dérivés de mono-oximes obtenus à partir de  
l'hydroxy-7 (5H) dibenzo [a,c] cyclohepténone-5, leurs procédés  
de préparation et leur application comme médicaments.

Ces nouveaux dérivés ont la formule générale suivante :



FR 2 593 502 - A1

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés acyloxy-7 (R-oxymino)-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène, leurs procédés de préparation et leur application comme médicaments.

5 Les systèmes tricycliques du type dibenzo [a,d] cycloheptène ont été très étudiés suite à la découverte de l'amitriptyline et de ses propriétés thérapeutiques dans la dépression. Ainsi le brevet U.S. 3.270.055 de H. Engelhard et al. décrit des dérivés obtenus par une  
10 dialcoylamino-alcoylation de l'oxygène de l'oxime des dérivés des dihydro-10,11 dibenzo [a,d] cycloheptène-5 substituées éventuellement en 3. Le brevet U.S. 3.349.128 (Colgate-Palmolive) décrit également des dérivés obtenus par dialcoylamino-alcoylation des oximes dérivés des  
15 dibenzo [a,d] cycloheptène-5 substituées éventuellement dans leurs noyaux phényles.

Ces dérivés d'oximes peuvent exister sous la forme d'isomères syn et anti et posséderaient des propriétés thérapeutiques en tant que sédatifs, antidépresseurs et  
20 relaxants musculaires.

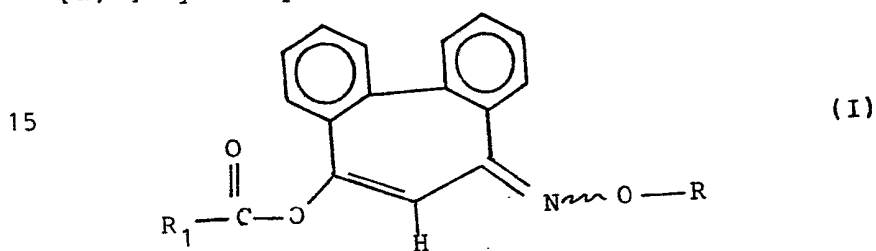
Les systèmes tricycliques du type dibenzo [a,c] cycloheptène ont fait l'objet de quelques travaux antérieurs. Gödecke (E.P. 112.584) décrit les dérivés (aminoalkyl)-7 ou (aminoalkoxy)-7 de la (5H) dibenzo [a,c]  
25 cycloheptène-5 comme agents thérapeutiques des maladies psychiques et des ulcères de l'estomac et de l'intestin. Dans Chem. Ber. 104 (1971) 1573, Ried et Conte décrivent la synthèse du dioxo-5,7 dihydro-6,7 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène et de sa dioxime non substituée.

30 La demanderesse a trouvé qu'il était possible de réaliser la mono estérification de la forme énolique du dioxo-5,7 dihydro-6,7 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène puis de réaliser la formation d'un éther d'oxime à partir de la fonction cétone restante et d'obtenir ainsi de nouveaux produits dérivés du (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène  
35

qui présentent des propriétés pharmacologiques inattendues et particulièrement intéressantes dans les domaines touchant le système nerveux central à savoir : antidépresseur, relaxant musculaire, analgésique, antiagressif, 5 anticonvulsivant. Certains produits selon la présente invention présentent de plus des activités immunomodulatrice, antiaggregat plaquettaire et antiinflammatoire de même qu'antispasmodique et anticoagulante.

La présente invention a tout d'abord pour objet de 10 nouveaux produits :

Les dérivés acyloxy-7 (R-oxyimino)-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène de formule générale (I)



dans laquelle R représente :

- 20 un radical alkyl saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 16 atomes de carbone,  
 un radical cycloalkyl dont le cycle comprend de 3 à 8 atomes de carbone éventuellement relié par un enchaînement méthylène comprenant de 1 à 6 atomes carbonés,  
 25 un groupement phényl ou phénylalkyl et dont le cycle phényl peut être substitué par un ou plusieurs groupes méthyl, méthoxy, cyano, halogène,  
 un groupement alkyl linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un groupement -NX,Y  
 30 dans lequel :  
 X,Y identiques ou différents sont des atomes d'hydrogène, des groupes alkyls linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitués par un groupe hydroxy, méthoxy, éthoxy ou bien  
 35 X et Y peuvent déterminer ensemble un hétérocycle azoté,

- saturé ou insaturé comprenant cinq ou six atomes ou bien X et Y peuvent déterminer un hétérocycle à deux hétéro-atomes dont l'un est l'azote et le deuxième est le soufre, l'oxygène ou l'azote, ce cycle comprenant cinq ou
- 5 six atomes,
- un groupement alkyl linéaire ou ramifié saturé ou insaturé comprenant de 1 à 16 atomes de carbone et substitué
- a) par un groupement CN  
ou bien
- 10 b) par un groupement COOA, A étant un groupement alkyl linéaire ou ramifié saturé ou insaturé de C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub> où un radical phényl méthyl dont le cycle aromatique peut être substitué ou bien
- c) par un groupement phényl éventuellement substitué par
- 15 un halogène, un groupe cyano, méthyl ou méthoxy,  
et R<sub>1</sub> représente :
- un radical alkyl saturé ou insaturé linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 16 atomes de carbone ou bien
- un radical alkyl saturé ou insaturé comprenant de 1 à 6
- 20 enchainements hydrocarbonés lié à un cycle cycloheptyle, cyclohexyle, cyclopentyle, cyclopropyle, phényle, ce cycle pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical, méthyl, méthoxy, hydroxy, cyano, diméthylamino, trifluorométhyl ou bien
- 25 un cycle phényl éventuellement mono ou di substitué par les substituants suivants : halogène, méthyl, éthyl, trifluorométhyl, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, cyano, diméthylamino,  
et leurs sels pharmacologiquement acceptables lorsque R
- 30 et/ou R<sub>1</sub> contiennent un groupe salifiable.

La présente invention concerne l'ensemble des isomères géométriques Z et E (syn- et anti-) engendrés au niveau de l'enchainement  $\text{>C=N-O-}$  ou l'un quelconque des isomères à l'état pur obtenu par un procédé habituel de

35 séparation, comme par exemple la chromatographie sur

- 4 -

colonne à partir du mélange des isomères.

Les dérivés selon la formule générale (I) présentent d'intéressantes propriétés médicamenteuses. Leurs activités pharmacologiques sont mises en évidence à

5 l'aide des tests standards suivants :

- Activité anti convulsivante chez la souris :

Une heure après administration du produit à tester, par voie orale à la souris, on pratique une injection IV de 50 mg/kg de pentaméthylène tétrazole. La diminution ou  
10 la suppression des extensions toniques de l'animal mesure l'activité anticonvulsivante. Les ED 50 des dérivés selon l'invention (dose efficace réduisant de 50 % les convulsions) varient de 200 à 5 mg/kg.

- Activité analgésique chez le rat :

15 Le writhing test est pratiqué chez le rat selon Koster (Fed. Proc. 18 412 (1959)). Administrés à 100 mg/kg, certains dérivés selon la présente invention présentent une bonne activité analgésique.

- Inhibition de l'aggrégation plaquettaire in vitro :

20 L'inhibition de l'aggrégation plaquettaire est mesurée in vitro selon BORN (Nature, 4832, 927, (1962)) par induction au collagène ou à l'A.D.P. Les dérivés selon la présente demande testés à une concentration de 100 µg/ml sont comparables voire supérieurs à l'aspirine, prise  
25 comme témoin, notamment pour les produits décrits dans les exemples 28 à 40.

- Effet antagoniste sur l'intestin isolé de cobaye :

Dans le test décrit par MAGNUS (Arch. f. d. Gest. Physiol. 102 - 123) le milieu de perfusion contenant  
30 10 µg de produit/ml, les dérivés selon l'invention se révèlent antagoniser la sérotonine, l'acétylcholine, l'histamine et le chlorure de Baryum.

Pour certains dérivés notamment ceux décrits dans les exemples 28 à 40, cet effet inhibiteur est encore  
35 sensible à une concentration égale à 0,1 µg/ml.

La transformation des dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un radical hydrocarboné substitué par un groupement basique, en sels pharmacologiquement acceptables, est effectuée par neutralisation avec un  
5 acide organique ou inorganique comme par exemple l'acide chlorhydrique, sulfurique, bromhydrique, phosphorique, méthane sulfonique, hydroxyéthane sulfonique, acétique, fumarique, oxalique, malique, lactique, citrique, tartrique, ascorbique.

10 La transformation des dérivés de formule I dans laquelle R représente un radical hydrocarboné substitué par un groupe carboxylique en sels pharmacologiquement acceptables est effectuée par neutralisation avec une base organique ou inorganique comme par exemple, la  
15 soude, la potasse, l'ammoniaque, la magnésie, l'hydroxyde de calcium, la triéthylamine, l'isopropylamine, l'éthanolamine, le diéthylaminoéthanol, le diméthylaminoéthanol, la pipérazine, la N-méthyl pipérazine, la morpholine.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être mises  
20 sous des formes convenables pour une administration orale (par exemple, comprimés, pilules, dragées, capsules, sirop) ou parentérale (par exemple, solutions injectables). Des substances inertes peuvent être additionnées, telles que amidon, lactose, mannite, éthyl  
25 cellulose, talc, agent de dispersion ou agent de compression. Cette addition se fait selon les méthodes de l'industrie pharmaceutique connues en elles-mêmes.

Une autre caractéristique de la présente invention est l'utilisation des dérivés de formule I et de leurs  
30 sels d'addition en thérapie humaine ou vétérinaire dans le traitement des affections résultant d'un dérèglement du fonctionnement plaquettaire et de l'agrégation sanguine, des affections du système nerveux central et également comme antalgiques et antiinflammatoires. La dose  
35 journalière souhaitable est d'environ 0,1 à 200 mg/kg de

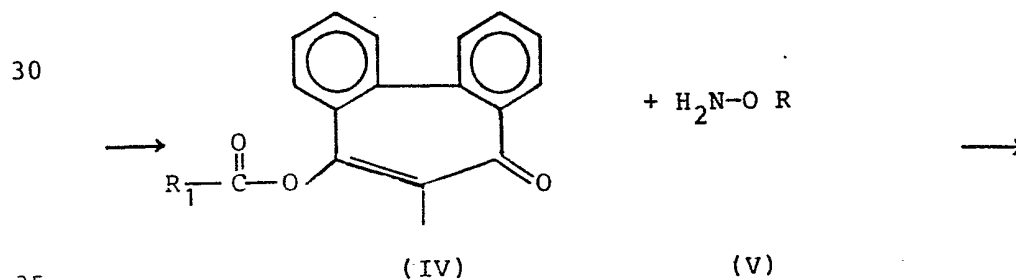
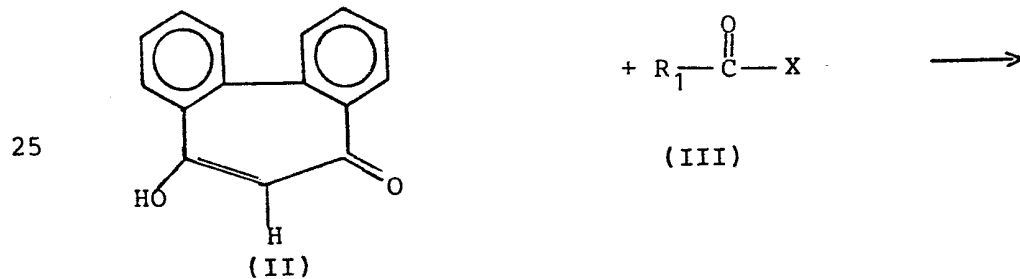
- 6 -

poids corporel de préférence de 1 à 50 mg/kg, administrée en dose unique ou en doses répétées entre 2 et 4 fois par jour. Une forme retard ou à libération programmée peut être également élaborée pour éviter ces prises répétées.

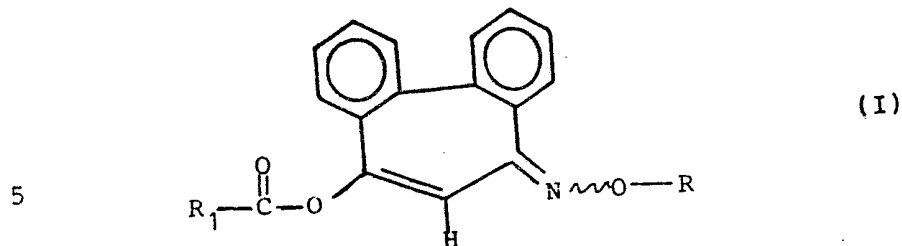
5 Parmi les composés décrits dans la présente invention on notera les activités pharmacologiques particulièrement puissantes des dérivés suivants :

- le tert-butylcarbonyloxy-7 (amino-3 propyloxyimino)-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène,  
 10 le tert-butylcarbonyloxy-7 (diéthylamino-2 éthyloxyimino)-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène,  
 le n-décanoyloxy-7 (pyridyl-3 méthoxyimino)-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène.

La présente invention concerne également un procédé  
 15 de synthèse des composés de formule générale (I). Ces composés s'obtiennent par réaction de la dihydro-6,7 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène dione-5,7 sous la forme énolique de la formule (II) avec un dérivé réactif d'un acide de formule générale  $R_1\text{-COX}$  (III), puis en faisant réagir  
 20 une hydroxylamine O-substituée sur le mono ester cétonique ainsi obtenu selon le schéma réactionnel ci-après :



- 7 -



10 L'obtention de l'intermédiaire de formule générale (IV) est réalisée par réaction d'un dérivé réactif d'un acide organique de formule générale  $R_1-CO-X$  (III), X étant un groupe nucléofuge et le composé III pouvant être un halogénure d'acide, un anhydride d'acide ou un anhydride mixte ou encore un ester réactif. On préférera faire réagir un halogénure d'acide comme un bromure ou un chlorure.

15 Les conditions de la stoechiométrie sont choisies de telle sorte que l'on utilise un léger excès de dérivé réactif par rapport à la dione, soit de préférence 1,1 à 1,2 équivalent d'halogénure d'acide pour un équivalent de dicétone.

20 La réaction est menée dans un solvant inerte comme un hydrocarbure ou halogénoalkane. De préférence, on opère dans le chloroforme et la température de réaction est comprise entre 0 et 50 °C. De façon habituelle, on opère à température ordinaire pour les halogénures d'acide les plus réactifs.

25 La réaction est conduite d'autre part, en présence d'un accepteur d'acide comme une base organique ou minérale. De préférence, on choisira une amine tertiaire par exemple la pyridine employée en quantité équimoléculaire. La durée de réaction va de quelques heures à quelques jours et l'avancement peut être suivi à l'aide de la chromatographie sur couche mince. Une fois la réaction terminée, on évapore sous pression réduite et l'on reprend par un hydrocarbure non miscible pour effectuer des lavages acide et basique.

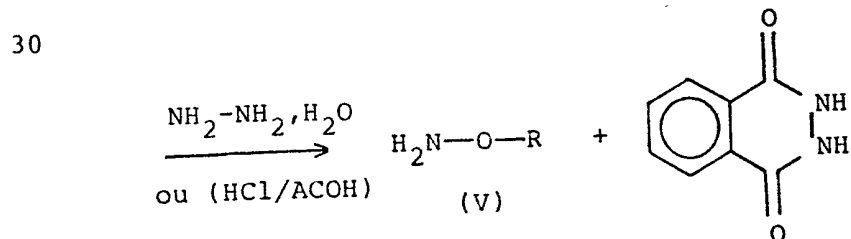
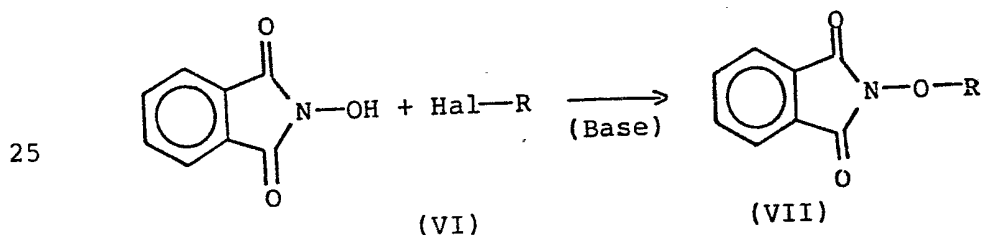
35

- 8 -

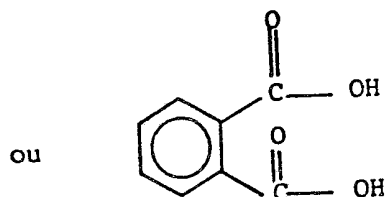
Après évaporation, on obtient les monoesters cétoniques de formule générale IV suffisamment purs pour être mis en réaction dans l'étape suivante.

Les produits de formule générale I sont réalisés par  
 5 réaction du dérivé de formule générale (IV) avec une hydroxylamine O-substituée de formule générale (V) où R a les significations générales indiquées précédemment. Cette réaction s'effectue dans un solvant qui peut être la pyridine ou un alcool comprenant de 1 à 3 atomes de  
 10 carbone anhydre, ou aqueux ou encore un mélange de pyridine et d'alcool. En milieu aqueux, il est souhaitable d'utiliser une base choisie parmi l'acétate de sodium ou de potassium, le carbonate de sodium ou de potassium, l'hydroxyde de calcium ou de magnésium. De  
 15 préférence, la réaction est conduite dans la pyridine à température ambiante.

Quand elles ne sont pas commerciales, les hydroxylamines O-substituées peuvent être synthétisées par  
 réaction du N-hydroxyphthalimide sur les dérivés halogénés  
 20 Hal-R selon le schéma réactionnel ci-dessous :



- 9 -



5 dans lequel on prépare le dérivé O-substitué du N-hydroxy-phtalimide par réaction de ce dernier sur le dérivé Hal-R où Hal est un halogène de préférence le brome ou le chlore en solution dans un solvant comme le diméthyl-  
 10 formamide, l'acétonitrile, le diméthylsulfoxyde en présence d'une base comme la triéthylamine ou un carbonate alcalin à une température comprise entre 20 ° et 120 °C. De préférence, on opérera dans le diméthylformamide en présence de triéthylamine entre 100 et  
 15 110 °C.

A partir du dérivé (VII), on prépare l'hydroxylamine O-substituée, par déblocage du groupement protecteur phtalimido. Ce déblocage peut être réalisé par hydrazinolyse en solution dans un alcool des premiers termes  
 20 et à la température du reflux. On utilise de préférence la quantité théorique d'hydrate d'hydrazine en solution dans l'éthanol. Par addition d'acide chlorhydrique concentré, on obtient le chlorhydrate de l'hydroxylamine O-substituée.

25 Les hydroxylamines O-substituées (V), où R représente un groupe alkyl linéaire ou ramifié substitué par un groupe -N X Y peuvent être aussi avantageusement préparées selon un schéma réactionnel légèrement différent.

L'alkylation du N-hydroxyphthalimide par un ω-ω'  
 30 dibromoalkane, selon L. BAUER, J. ORG. CHEM, (1963), 28, p. 1604, permet d'accéder au produit de formule générale VII, ω-bromé. Ce dérivé, traité par une amine secondaire HN X Y, conduit au produit de formule générale VII, où R représente un groupe alkyl linéaire ou ramifié substitué  
 35 par un groupement -N X Y.

- 10 -

Cette réaction est conduite de préférence avec deux équivalents d'amine NH X Y, ou avec un équivalent d'amine NH X Y et tout autre accepteur d'acide, choisi parmi la pyridine, la triéthylamine, la collidine, le carbonate de sodium ou de potassium. Cette réaction est menée en présence d'un solvant comme le benzène, le toluène, le xylène, l'acétonitrile, ou plus avantageusement l'acétone, la butanone-2, la méthyl-4 butanone-2, à une température comprise entre 40 et 130 °C, le plus souvent au reflux du solvant choisi.

Le déblocage du groupe protecteur phtalimido peut être réalisé par hydrazinolyse comme mentionné précédemment ou par hydrolyse acide, avec de l'acide chlorhydrique 6N, seul ou en présence d'acide acétique, à la température du reflux. L'hydroxylamine O-substituée de formule générale (V) ainsi obtenue est isolée sous forme de chlorhydrate.

Les composés de formule (V) peuvent être également préparés en faisant réagir le dérivé halogéné Hal-R (VI) avec un autre précurseur de l'hydroxylamine à azote protégé puis en éliminant le groupe protecteur de façon classique.

Parmi ces autres précurseurs retenus différents du N-hydroxyphtalimide, on peut citer, l'acide benzo-hydroxamique, le N-hydroxyuréthane ou mieux le t-butyl N-hydroxycarbamate ou encore l'acétone oxime. Lorsqu'on utilise un groupe protecteur isopropylidène ou  $\alpha$  hydroxybenzylidène, la réaction s'effectue en présence d'un agent basique, par exemple un carbonate alcalin dans un hydrocarbure aromatique de préférence le benzène et le déblocage du groupe protecteur est réalisé par hydrolyse ménagée sélective.

Lorsque dans la formule générale I, R représente un motif -alkyl-COOH, il est nécessaire d'utiliser pour la réaction sur le N-hydroxyphtalimide, un dérivé de la

fonction carboxylique protégée par un groupe protecteur hydrogénolysable, ce qui conduit à un ester benzylique ou un ester benzylique substitué. Après l'obtention du dérivé de formule (I) où R représente un motif -alkyl COO  
5 benzyl, on peut obtenir le dérivé de formule I où R = alkyl-COOH par hydrogénolyse de l'ester benzylique en présence d'un catalyseur au Palladium en solution dans un alcanol inférieur de préférence l'isopropanol.

Lorsque dans la formule générale (I), R représente un  
10 radical hydrocarboné de la forme R = alkyl N-X Y et que X et Y représentent un atome d'hydrogène et que l'on est donc en présence d'un radical amine primaire, il est nécessaire de protéger cette fonction pendant la synthèse du N-alkoxy-phtalimide VII et pendant la réaction  
15 d'oximation. Cela peut être effectué par un groupe protecteur hydrogénolysable. Pour ceci, on fait réagir les quantités stoechiométriques d'un dérivé halogéno-1- $\omega$ -amino alkyl et de chlorure de benzyloxycarbonyl éventuellement substitué. La réaction est conduite dans un  
20 solvant organique ou dans l'eau en présence d'une base minérale et à une température comprise entre 0 et 50 °C.

De préférence, on opérera en solution dans la soude normale contenant 10 % d'acétone et à température ordinaire. Après évaporation du solvant, acidification et  
25 extraction, le dérivé N-benzyloxycarbonylamino est mis en réaction selon le procédé précédemment décrit. On aboutit alors aux dérivés de formule I dans lequel R comporte un groupement benzyloxycarbonyl, protecteur de l'atome d'azote réactif.

30 On libère alors la fonction amine par hydrogénolyse en solution dans un alcanol inférieur en présence d'un catalyseur au Palladium en présence d'hydrogène entre 0 et 20 Bars et à une température comprise entre 20° et l'ébullition, le milieu étant neutre ou légèrement  
35 acide.

- 12 -

De préférence, on opérera en solution dans l'isopropanol en présence d'un catalyseur au Palladium à 5 % sur charbon, en présence d'hydrogène à pression atmosphérique avec la quantité théorique d'acide chlorhydrique pour  
5 réaliser le chlorhydrate de la fonction amine libérée.

Les exemples qui suivent permettent de décrire de façon non limitative l'étendue de la présente invention. Les produits obtenus ont été soumis à l'analyse élémentaire et correspondent aux pourcentages théoriques  
10 calculés à 0,3 % près. La pureté des composés selon l'invention a été contrôlée par chromatographie sur couche mince sur plaque Kieselgel F 254 avec les systèmes d'élution suivants :

A - toluène 10 - acide formique 1 - formiate d'éthyle 10

15 B - n butanol 8 - acide acétique 1 - eau 1

C - benzène 70 - méthanol 0,5

EXEMPLE 1 - TERT-BUTYLCARBOXYLOXY-7 ETHOXYIMINO-5 (5H)

DIBENZO [a,c] CYCLOHEPTENE

a) tert-butylcarboxyloxy-7 oxo-5 (5H) dibenzo [a,c]  
20 cycloheptène

On ajoute 11 g (49,6 millimoles) de dioxo-5,7 dihydro-6,7 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène à 170 ml de chloroforme pur contenant 3,7 g de pyridine puis coule lentement sous agitation 57 millimoles de chlorure de  
25 pivaloyle en 20 minutes. On laisse agiter à température ordinaire jusqu'à fin de réaction, soit environ 24 heures. On évapore sous pression réduite, reprend au benzène puis lave la solution organique à l'eau acide puis à la soude diluée. Après séchage de cette couche  
30 organique, on évapore le solvant et reprend à l'éther de pétrole. On obtient après filtration et séchage le dérivé du titre avec un rendement de 70 % sous forme d'un solide blanc de  $pF = 95/96$  °C présentant en CCM sur silice dans le système A un seul spot de  $R_f$  0,85 (le produit de  
35 départ se situant à 0,70).

- 13 -

- Dans un système benzène 75, éther 5, le Rf est de 0,70 et celui du produit de départ de 0,25. En spectrométrie infra rouge (KBr), on note une bande ester caractéristique à 1745  $\text{cm}^{-1}$  en spectrométrie de RMN dans  $\text{CDCl}_3$  par rapport au TMS, on caractérise à : 1,3 ppm (s) 9 H ter butyl ; 6,70 ppm (s) 1 H éthylénique ; 7,5 ppm (m) 8H aromatique.
- b) Tert-butylcarbonyloxy-7 ethoxyimino-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène
- 10 On dissout 22,95 g d'ester préparé au paragraphe précédent dans 250 ml de pyridine puis ajoute 90 mM (8,78 g) de chlorhydrate d'éthoxyamine. On porte à reflux pendant 3 heures puis abandonne 24 heures à température ordinaire. On évapore sous pression réduite puis reprend
- 15 au chloroforme et lave à l'acide chlorhydrique et à la soude dilués. Par chromatographie sur colonne de silice dans un mélange de chloroforme et d'hexane, on obtient en tête 52 % d'un isomère pur puis 25 % du mélange des deux isomères Z et E. Le premier jet est un solide blanc de
- 20 pF 50/55 °C présentant en CCM les caractéristiques suivantes :
- Système A - 1 spot - Rf = 0,95  
Benzène seul - 1 spot - Rf = 0,50 - l'autre isomère est à 0,35.
- 25 On note dans le spectre de RMN : 1,3 ppm (s) (t) 12 H, tert butyl et éthyl ; 4,2 ppm (q) 2 H éthyl ; 6,7 ppm (s) 1 H - éthylénique ; 7,4 ppm (m) 8H aromatique.
- EXEMPLE 2 - TERT-BUTYLCARBONYLOXY-7 ALLYLOXYIMINO-5 (5H)  
DIBENZO [a,c] CYCLOHEPTENE
- 30 a) Allyloxyamine chlorhydrate
- On ajoute 81,5 g (0,5 mole) de N-hydroxyphthalimide à 300 ml de diméthylformamide puis introduit à température ordinaire 83 ml de triéthylamine. Sur la solution colorée obtenue, on coule 50 ml (0,6 mole) de bromure d'allyle
- 35 puis porte à 100/110 °C pendant 5 heures, refroidit et

filtre à température ordinaire le bromhydrate de triéthylamine. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite, repris au chloroforme puis lavé à l'eau. Après évaporation, on obtient 95 % de N-allyloxyphthalimide -  
5 pF = 60 °C, que l'on dissout dans 450 ml d'éthanol dans lequel on coule en quelques minutes 27 ml d'hydrate d'hydrazine (0,55 mole).

On porte ensuite à reflux sous agitation vive pendant 3 heures, refroidit vers 0 °C puis coule lentement 6,4 ml  
10 d'acide chlorhydrique concentré. On laisse cristalliser à froid puis filtre le chlorhydrate d'allyloxyamine qu'on peut recristalliser dans l'alcool pour obtenir de beaux cristaux blancs avec un rendement de 90 % par rapport à l'hydroxyphthalimide.

15 b) Tert-butylcarbonyloxy-7 allyloxyimino-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène

On dissout 22,95 g soit 75 millimoles d'ester pivalique préparé selon 1-a dans 250 ml de pyridine et ajoute 90 milliMoles de chlorhydrate d'allyloxyamine.

20 On porte à reflux quelques heures puis traite selon le procédé exposé au paragraphe 1-b.

On obtient le dérivé du titre à l'état d'huile épaisse présentant en CCM dans le système A un seul spot de Rf 0,93 et dans le benzène seul les spots des deux  
25 isomères à Rf 0,45 et 0,53.

Le spectre de RMN présente les caractéristiques suivantes : 1,3 ppm (s) 9H tert butyl ; 4,6 ppm (dd) 2 H -OCH<sub>2</sub> ; 5,25 ppm (m) 2H =CH<sub>2</sub> ; 6 ppm (m) 1 H -CH= ; 6,7 ppm (s) 1H, CH ; 7,5 ppm (m) 8H arom.

30 En utilisant le mode opératoire de l'exemple 2 et en remplaçant le bromure d'allyle par le chlorure ou le bromure d'alkyle souhaité, on obtient les divers dérivés ci-après correspondant à la formule générale I où R<sub>1</sub> = tert butyl et où R a la signification indiquée  
35 ci-après :

Ex	R =	pF	Rf ds A	Rf ds ben- zène	signaux RMN ppm/TMS
5 Ex 3	-CH <sub>3</sub>	60°	0,95	0,50	4,3 (s) 3H 1,32(s) 9H
10 Ex 4	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	huile	0,93	0,45 0,50	4,3 (m) 2H 1,3 (m) 5H 1,3 (s) 9H
15 Ex 5	(n)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	huile	0,95	0,65 0,58	4,3 (m) 2H 1,5(m) 15H 1,3 (s) 9H
20 Ex 6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	huile	0,93	0,50 0,58	4,3 (m) 2H 1,3 (s) 9H 1,25(d) 6H
25 Ex 7	-CH <sub>2</sub> -phényl	63°	0,95	0,60	1,3 (s) 9H 5,2 (s) 2H
Ex 8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---C---CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	91°	0,95	0,60	1,3 (s) 9H 1,2 (s) 9H

EXEMPLE 9 - BENZOYLOXY-7 ETHOXYIMINO-5 (5H) DIBENZO [a,c]

30 CYCLOHEPTENE

a) Benzoyloxy-7 oxo-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène

On ajoute 50 millimoles (11,1 g) de dioxo-5,7 dihydro-6,7 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène à 170 ml de chloroforme contenant 3,5 ml de pyridine puis ajoute  
35 lentement sous agitation 55 millimoles de chlorure de

- 16 -

benzoylé fraîchement distillé. On traite ensuite dans les conditions de l'exemple 1-a et l'on obtient le dérivé du titre à l'état pur sous forme de cristaux blancs de pF 113/114°C présentant en CCM dans le benzène un seul spot

5 de Rf = 0,20.

b) Benzoyloxy-7 éthoxyimino-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène

On dissout 100 millimoles de l'ester préparé au paragraphe précédent dans 300 ml de pyridine anhydre puis

10 ajoute 120 millimoles (11,7 g) de chlorhydrate d'éthoxyamine.

En traitant dans les conditions de l'exemple 1-b, on obtient le dérivé du titre dont la majeure partie, 60 % du rendement est constituée d'un isomère pur présentant

15 en CCM dans le benzène pur une seule tache de Rf = 0,40. Le mélange non séparé des isomères constitue 20 % du rendement et présente en CCM dans le benzène deux spots de Rf 0,40 et 0,35.

En utilisant l'ester préparé dans l'exemple 9

20 paragraphe a et en utilisant le mode opératoire de l'exemple 2 avec les halogénures d'alkyl appropriés, on obtient les dérivés ci-après correspondant à la formule générale I où R<sub>1</sub> = phényle et R a la signification indiquée ci-après :

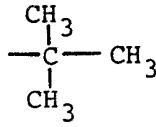
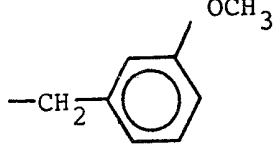
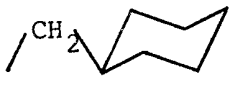
25

Ex	R =	pF	Rf ds A	Rf ds ben- zène	signaux RMN ppm/TMS
Ex 10	-CH <sub>3</sub>	72°	0,95	0,40	4,3 (s) 3H
Ex 11	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	huile	0,95	0,40 0,35	4,3 (m) 2H 1,3 (m) 5H

30

35

- 17 -

5	Ex 12		103	0,95	0,50 0,45	1,3 (s)9H
	Ex 13		121	0,95	0,45 0,40	3,7 (s)3H 5,2 (s)2H
10	Ex 14		63	0,95	0,45	3,9 (d)2H 1,5(m)11H

EXEMPLE 15 - n-DECANOYLOXY-7 n-PENTYLOXYIMINO-5  
(5H) DIBENZO [a,c] CYCLOHEPTENE

15 a) n decanoyloxy-7 oxo-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène  
On dissout 33,3 g (150 millimoles) de dioxo-5,7 dihydro-6,7 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène dans 400 ml de chloroforme contenant 145 millimoles de pyridine anhydre.

20 On ajoute ensuite lentement 33 g (173 millimoles) de chlorure de decanoyle en solution dans 200 ml de pyridine anhydre.

On maintient la température du milieu réactionnel vers 45 °C pendant quelques heures puis traite selon la technique décrite dans l'exemple 1-a.

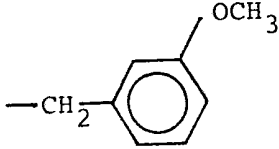
25 On obtient ainsi le dérivé du titre à l'état pur sous forme d'une huile épaisse présentant un seul spot de Rf = 0,93 dans le système A et 0,20 dans le benzène seul.

30 b) n-decanoyloxy-7 n-pentyloxyimino-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène

On dissout 100 millimoles de l'ester préparé au paragraphe précédent dans 300 ml de pyridine anhydre puis ajoute 120 millimoles de chlorhydrate de n-pentyloxyamine en traitant dans les conditions de l'exemple 1-b. On  
35 obtient le dérivé du titre avec un rendement de 60 % sous

forme d'une huile épaisse constituée par le mélange des deux isomères visibles en CCM sur plaque de silice dans le benzène à  $R_f = 0,60$  et  $R_f = 0,65$ .

En utilisant l'ester préparé à l'exemple 15 par-  
5 graphe a et en le mettant en réaction avec les halo-  
génures d'alkoxyamines commerciaux ou préparés selon la  
technique décrite à l'exemple 2-a, on obtient les dérivés  
suivants correspondant à la formule générale I où  $R_1 =$   
n-nonyle et où R a la signification indiquée ci-après :

Ex	R =	pF	Rf ds A	Rf ds ben- zène	signaux RMN ppm/TMS
Ex 16	-CH <sub>3</sub>	huile	0,95	0,60	4,3 (s) 3H 2,6 (t) 2H 1,3(m) 17H
Ex 17	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	huile	0,95	0,63 0,60	4,3 (q) 2H 2,6 (t) 2H 1,3(m) 20H
Ex 18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	huile	0,95	0,65 0,60	1,3 (s) 9H 1,3(m) 17H 2,6 (t) 2H
Ex 19		huile	0,93	0,55	4,3 (s) 2H 3,5 (s) 3H 2,6 (t) 2H 1,3(m) 17H

EXEMPLE 20 -TERT-BUTYLCARBONYLOXY-7 BENZYLOXYCARBONYL  
METHYLOXYIMINO-5 (5H) DIBENZO [a,c] CYCLOHEPTENE

a) O-benzyloxycarbonylméthyl hydroxylamine chlorhydrate

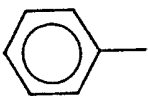
5 En utilisant du bromoacétate de benzyle à la place du bromure d'allyle et en suivant les conditions de l'exemple 2-a, on obtient l'aminoxyacétate de benzyle chlorhydrate.

b) Tert-butylcarbonyloxy-7 benzyloxycarbonylméthoxyimino-5 (5H)-dibenzo [a,c] cycloheptène

10 En utilisant l'hydroxylamine substituée préparée selon le paragraphe précédent dans les conditions de l'exemple 1-b avec le tertbutylcarbonyloxy-7 oxo-5 (5H)-dibenzo [a,c] cycloheptène, on obtient le dérivé  
15 du titre à l'état pur sous forme d'huile présentant en CCM un seul spot dans le système A de Rf 0,95 et deux spots de Rf 0,60 et 0,57 peu distincts, dans le benzène seul.

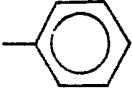
20 En utilisant le chlorhydrate d'aminoxyacétate de benzyle obtenu à l'exemple 20-a avec différents mono esters obtenus comme aux exemples 1-a, 9-a, 15-a, on obtient les dérivés de formule générale (I) où R = -CH<sub>2</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-phényl et où R<sub>1</sub> a les significations suivantes :

25

Ex	R <sub>1</sub> =	pF	Rf ds A	Rf ds ben- zène	signaux RMN ppm/TMS
30 Ex 21		40°	0,90	0,55 0,50	5,2 (s)2H 4,3 (s)2H
35 Ex 22	n CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -	huile	0,93	0,55	5,2 (s)2H

					0,58	4,3 (s)2H 2,6 (t)2H 1,3(m)17H
5	Ex 23	CH <sub>3</sub> -	huile	0,93	0,55	5,2 (s)2H 4,3 (s)2H 2,5 (s)3H

En traitant les esters précédemment obtenus aux  
 10 exemples 20, 21, 22, 23, par l'hydrogène en solution dans  
 l'isopropanol en présence de Palladium sur noir à  
 température comprise entre 20 et 50°C, on obtient après  
 évaporation les dérivés correspondant à la formule  
 générale I où R = CH<sub>2</sub>-COOH et R<sub>1</sub> a les significations  
 15 suivantes :

Ex	R <sub>1</sub> =	pF	Rf ds A	Rf ds ben- zène	signaux RMN ppm/TMS
20					
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	115°	0,43	0,1	4,3 (s)2H 1,3 (s)9H
30		120°	0,40	0,1	4,3 (s)2H
	-CH <sub>3</sub>	90°	0,43	0,1	4,3 (s)2H 2,5 (s)3H
35	n-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -CH <sub>3</sub>	50°	0,45 0,43	0,1	4,3 (s)2H 2,5 (t)2H 1,3(m)17H

EXEMPLE 28 - TERTBUTYLCARBONYLOXY-7 N-DIETHYLAMINO  
ETHYLOXYIMINO-5 (5H) DIBENZO [a,c] CYCLOHEPTENE  
CHLORHYDRATE

a) Chlorhydrate de la N-diéthylamino-2 éthoxyamine

5 On opère dans les conditions de l'exemple 2-a en utilisant les mêmes rapports moléculaires de diéthylamino chloroéthane, chlorhydrate à la place du bromure d'allyle. Toutefois, en fin de réaction, après évaporation, le résidu réactionnel est repris à l'eau et  
10 alcalinisé. On isole ainsi la base brute du dérivé selon a) qu'on purifie par chromatographie sur colonne d'alumine dans le chloroforme. On obtient ainsi 70 % d'un produit huileux pur que l'on convertit en dichlorhydrate dans l'éthanol.




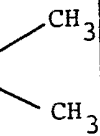
15 b) Tertbutylcarbonyloxy-7 N-diéthylamino éthyloxyimino-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène chlorhydrate

On dissout 16,8 g (55mM) de l'ester terbutylique préparé à l'exemple 1-a dans 200 ml de pyridine et ajoute 14,1 g (69 mM) de chlorhydrate de N-diéthylamino  
20 éthoxyamine préparé au paragraphe précédent. On maintient 2 heures à 100 °C et 24 heures à température ordinaire puis évapore sous pression réduite, reprend à l'eau et extrait au chloroforme. La solution organique est séchée et purifiée par passage sur colonne d'alumine basique  
25 dans le chloroforme. On obtient la base du dérivé du titre avec un rendement supérieur à 80 % sous forme d'une huile jaune présentant en chromatographie sur alumine dans le chloroforme seul un seul spot de  $R_f = 0,50$ .

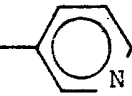
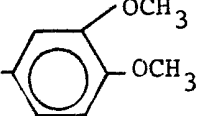
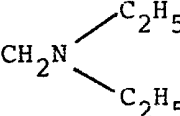
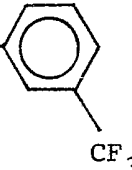
Cette base est convertie quantitativement en  
30 chlorhydrate par traitement de sa solution isopropanolique par l'éther chlorhydrique. Le chlorhydrate est un solide blanc cristallisé de  $p_f = 201$  °C. Le spectre de RMN enregistré dans le chloroforme présente les bandes caractéristiques suivantes : 7,5 ppm (m) 8 H (ar) ;  
35 6,75 ppm (s) 1H, (-CH=) ; 4,3 ppm (t) 2H (NOCH<sub>2</sub>-) ;

2,7 ppm (m) 6H (N-CH<sub>2</sub>-) ; 1,3 ppm (s) 9H (t. but) ;  
1,1 ppm (t) 6H (-CH<sub>3</sub>).

En utilisant diverses amines tertiaires comprenant un  
groupe terminal halogénométhyl en présence de différents  
5 mono esters de la dioxo-5,7 dihydro-6,7 (5H) dibenzo  
[a,c] cycloheptène, dans les conditions de l'exemple ci-  
dessus, on obtient les dérivés de la formule générale I  
où R et R<sub>1</sub> ont les significations indiquées ci-dessous :

Ex	R et R <sub>1</sub> =	pF HCl	Rf B/ SiO <sub>2</sub>	Rf CHCl <sub>3</sub> Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	signaux RMN ppm/TMS
Ex 29	R = CH <sub>2</sub> -  R <sub>1</sub> = t-butyle	130/3	0,75	0,5	1,3 (s) 9H 5,2 (s) 2H 6,7 (s) 1H 8,4 (d) 1H 8,2 (d) 1H
Ex 30	R = CH <sub>2</sub> -  R <sub>1</sub> = t-butyle	125°	0,70	0,5	1,3 (s) 9H 5,1 (s) 2H 6,7 (s) 1H 8,4 (s) 1H
Ex 31	R = CH <sub>2</sub> -  R <sub>1</sub> = t-butyle	130°	0,75	0,5	1,3 (s) 9H 5,2 (s) 2H 6,7 (s) 1H 8,5 (d) 2H
Ex 32	R = -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N  R <sub>1</sub> = t-butyle	206°	0,70	0,50	1,3 (s) 9H 2,7 (t) 2H 2,7 (s) 6H 4,3 (t) 2H

5	Ex 33	$R = -CH_2CH_2N \left[ \begin{array}{l} \text{CH} \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_2$ $R_1 = \text{t-butyle}$	156°	0,70	0,50	1,2 (d) 6H 1,3 (s) 9H 2,7 (m) 3H 4,3 (t) 2H 6,7 (s) 1H
10	Ex 34	$R = -CH_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_{10}\text{N-CH}_3$ $R_1 = \text{t-butyle}$	140°	0,75	0,70	1,3 (s) 9H 1,3 (m) 5H 2,7 (s) 3H 2,7 (m) 4H 4,3 (d) 2H 6,7 (s) 1H
15	Ex 35	$R = -CH_2 \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ $R_1 = \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	180°	0,70	0,45	5,2 (s) 2H 8,2 (m) 1H 8,8 (m) 2H
20	Ex 36	$R = -CH_2 \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ $R_1 = -CH_3$	120°	0,70	0,50	2,5 (s) 3H 8,2 (m) 1H 8,8 (m) 2H
25	Ex 37	$R = -CH_2 \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ $R_1 = (\text{CH}_2)_8\text{-CH}_3$	90°	0,77	0,55	1,5 (m) 17H 2,5 (t) 2H 8,2 (m) 1H 8,8 (m) 2H
30	Ex 38	$R = \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ $R_1 = \text{CH=CH---} \text{C}_6\text{H}_5$	170°	0,70	0,55	5,8 (s) 1H 6,0 (s) 1H 6,7 (s) 1H 8,2 (m) 1H 8,8 (m) 2H
35						

Ex 39	 					
5						4,0 (s) 6H 5,6 (s) 1H 5,9 (s) 1H 8,2 (s) 1H 8,8 (s) 2H
Ex 40	 	125°	0,70	0,50		1,1 (t) 6H 2,7 (m) 6H 4,3 (t) 2H 6,7 (s) 1H
10						
15						

EXEMPLE 41 - TERTBUTOXYCARBONYLOXY-7 [AMINO-2 ETHOXY-  
IMINO]-5 (5H) DIBENZO [a,c] CYCLOHEPTENE

a) Benzyloxycarbonylamino-2 éthyloxyamine chlorhydrate

A 0,45 mole (92,2 g) de bromo-2 éthylamine en  
20 solution dans 1 litre de soude normale, on ajoute  
lentement 0,46 mole (78,5 g) de chlorure de benzyloxy-  
carbonyl en solution dans 1 volume d'acétone.

En fin de réaction (environ 48 heures), on évapore  
l'acétone sous pression réduite puis acidifie entre pH 1  
25 et 2 et extrait à l'éther. Après évaporation, on obtient  
le benzyloxycarbonylamino bromo-2 éthane.

Ce produit est mis en réaction avec le N-hydroxy-  
phtalimide selon les modalités de l'exemple 2-a, on  
obtient ainsi le N-benzyloxycarbonylamino-2 éthyloxy-  
30 phtalimide avec un rendement de 73 % sous forme de  
cristaux blancs de pF = 95 °C.

Après traitement à l'hydrazine selon les conditions  
de l'exemple 1-a, on obtient le chlorhydrate de la benzy-  
loxy carbonylamino-2 éthyloxyamine de pF 178 °C (Ren-  
35 dement/phtalimide = 95 %).

b) Tertbutoxycarboxyloxy-7 [benzyloxycarbonylamino-2 éthoxyimino]-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène

En utilisant les conditions générales décrites dans l'exemple 1-b et en utilisant les quantités équivalentes de mono ester décrit en 1-a et de l'hydroxylamine décrite au paragraphe précédent, on obtient le dérivé du titre que l'on purifie sur colonne de silice dans un mélange chloroforme/éther.

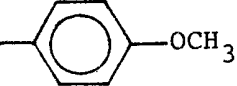
Le rendement est de 75 % et le produit se présente sous forme d'huile.

c) Tertbutoxycarboxyloxy-7 [amino-2 éthoxyimino]-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène

On soumet le produit obtenu précédemment à une hydrogénéolyse dans l'isopropanol chlorhydrique en présence de Palladium à 5 %, filtre, concentre la solution alcoolique, dilue à l'éther et laisse cristalliser le dérivé du titre à l'état de chlorhydrate. Il se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche de pF = 132/135° présentant en CCM dans le système A un seul spot de Rf 0,05, un seul spot de Rf 0,75 dans le système B. La spectrométrie de RMN présente les déplacements chimiques caractéristiques suivants : 1,3 ppm (s) 9H ; 3,2 ppm (m) 2H ; 4,3 ppm (t) 2H ; 6,6 ppm (s) 1H.

En opérant dans les conditions de l'exemple 41 avec d'une part les mono esters obtenus selon l'exemple 1-a et les  $\omega$  halogéno alkylamines convenables, on obtient les dérivés selon la formule générale où R et R<sub>1</sub> ont les significations ci-après :

Ex	R et R <sub>1</sub> =	pF HCl	Rf B/ SiO <sub>2</sub>	Rf CHCl <sub>3</sub> Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	signaux RMN ppm/TMS

5	Ex 42	R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ R <sub>1</sub> = $-\text{CH}_3$	105°	0,70	0,45	2,5 (s)3H 3,5 (t)2H 4,2 (t)2H 6,6 (s)1H
10	Ex 43	R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ R <sub>1</sub> = 	165°	0,65	0,50	3,5 (s)3H 3,5 (t)2H 4,2 (t)2H 6,6 (s)1H
15	Ex 44	R = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ R <sub>1</sub> = t. butyl	208°	0,60	0,50	1,3 (s)9H 2,1 (m)2H 3,3 (m)2H 4,2 (t)2H 6,6 (s)1H
20	Ex 45	R = $-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}_2$ R <sub>1</sub> = t. butyl	186°	0,60	0,50	1,3 (s)9H 2,1 (m)6H 3,3 (m)2H 4,2 (t)2H 6,6 (s)1H

25

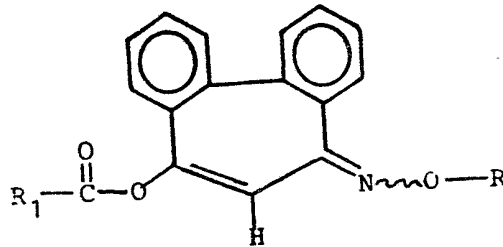
30

35

REVENDICATIONS

1) Dérivés acyloxy-7 (R-oxyimino)-5 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène de formule générale :

5



(I)

10 dans laquelle R représente :

un radical alkyle saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié  
comprenant de 1 à 16 atomes de carbone,

un radical cycloalkyle dont le cycle comprend de 3 à 8  
atomes de carbone éventuellement relié par un enchai-

15 nement méthylène comprenant de 1 à 6 atomes carbonés,

un groupement phényle ou phénylalkyle et dont le cycle  
phényle peut être substitué par un ou plusieurs groupes  
méthyle, méthoxy, cyano, halogène,

un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1

20 à 6 atomes de carbone substitué par un groupement -NX,Y  
dans lequel :

X,Y identiques ou différents sont des atomes d'hydrogène,  
des groupes alkyles linéaires ou ramifiés comprenant de 1  
à 4 atomes de carbone éventuellement substitués par un

25 groupe hydroxy, méthoxy, éthoxy ou bien

X et Y peuvent déterminer ensemble un hétérocycle azoté,  
saturé ou insaturé comprenant cinq ou six atomes ou bien

X et Y peuvent déterminer un hétérocycle à deux hétéro  
atomes dont l'un est l'azote et le deuxième est le

30 soufre, l'oxygène ou l'azote, ce cycle comprenant cinq ou  
six atomes,

un groupement alkyle linéaire ou ramifié saturé ou  
insaturé comprenant de 1 à 16 atomes de carbone et  
substitué :

35 a) par un groupement CN ou bien

- b) par un groupement COOA, A étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié saturé ou insaturé de C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub>, ou un radical phényle méthyle dont le cycle aromatique peut être substitué ou bien
- 5 c) par un groupement phényl éventuellement substitué par un halogène, un groupe cyano, méthyle ou méthoxy, et R<sub>1</sub> représente :
- . un radical alkyle saturé ou insaturé linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 16 atomes de carbone ou bien
  - 10 . un radical alkyle saturé ou insaturé comprenant de 1 à 6 enchainements hydrocarbonés, lié à un cycle cycloheptyle, cyclohexyle, cyclopentyle, cyclopropyle, phényle, ce cycle pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un radical méthyle, méthoxy, hydroxy, cyano, diméthyl-
  - 15 amino, trifluorométhyle ou bien
  - . un cycle phényle éventuellement mono ou disubstitué par les substituants suivants : halogène, méthyle, éthyle, trifluorométhyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, cyano, diméthylamino,
  - 20 et leurs sels pharmacologiquement acceptables lorsque R et/ou R<sub>1</sub> contiennent un groupe salifiable.
- 2) Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par un mélange des isomères Z et E.
- 3) Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce
- 25 qu'il est constitué par un isomère pur Z ou E.
- 4) Dérivés selon les revendications 1 à 3 caractérisés en ce que dans la formule générale (I) R représente le groupement dialkylaminoéthyle.
- 5) Dérivés selon les revendications 1 à 3 caractérisés en
- 30 ce que dans la formule générale (I) R représente le groupement dialkylaminopropyle.
- 6) Dérivés selon les revendications 1 à 3 caractérisés en ce que dans la formule générale (I) R représente le groupe pyridylméthyle.
- 35 7) Dérivés selon les revendications 1 à 3 caractérisés en

- 29 -

ce que dans la formule générale (I) R représente le groupe amino-2 éthyle.

8) Le tert-butylcarbonyloxy-7 (amino-3 propyloxyimino)-5 (5H) dibenzo (a,c) cycloheptène.

5 9) Le tert-butylcarbonyloxy-7 (diéthylamino-2 éthyl-  
loxyimino)-5 (5H) dibenzo (a,c) cycloheptène.

10) Le décanoyloxy-7 (pyridyl-3 méthyl-  
oxyimino)-5 (5H) dibenzo (a,c) cycloheptène.

11) Procédé de préparation des dérivés selon la re-  
10 dication 1 caractérisé en ce que la forme énolique du  
dioxo-5,7 dihydro-6,7 (5H) dibenzo [a,c] cycloheptène est  
estérifiée dans un solvant, hydrocarbure ou halogéno-  
alcane, de préférence le chloroforme, à une température  
comprise entre 0 et 50 °C, de préférence à la température  
15 ambiante, par un dérivé  $R_1COX$ , où X est un groupe  
nucléofuge de préférence un halogène, et où  $R_1$  a la même  
signification que dans la revendication 1, puis que l'on  
traite les monoesters cétoniques ainsi obtenus par une  
hydroxylamine O-substituée  $H_2N-OR$ , où R a la même  
20 signification que dans la revendication 1, dans la  
pyridine à une température comprise entre 0 et 115 °C, de  
préférence à la température ambiante, puis que l'on  
procède éventuellement à une hydrogénolyse des dérivés  
ainsi obtenus si R contient un groupe protecteur  
25 hydrogénolysable.

12) Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce  
que l'hydrogénolyse s'effectue par de l'hydrogène à la  
pression atmosphérique en présence d'un catalyseur au  
palladium dans un alkanol qui est de préférence de  
30 l'isopropanol.

13) Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent au  
moins un des dérivés selon la revendication 1.