

22 Date de dépôt : 13.06.01.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 20.12.02 Bulletin 02/51.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER
Société anonyme — FR.

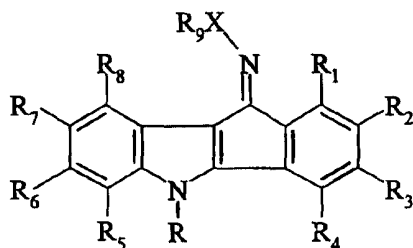
72 Inventeur(s) : WIERZBICKI MICHEL, BOUSSARD
MARIE FRANCOISE, ROUSSEAU ANNE, ATASSI
GHANEM, HICKMAN JOHN, PIERRE ALAIN,
LEONCE STEPHANE, GUILBAUD NICOLAS et
KRAUS BERTHIER LAURENCE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 NOUVEAUX DERIVES D'INDENOINDOLONES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57 Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle éventuellement substitué ou alkényle,

- R₁ à R₈, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle éventuellement substitué, alkényle, hydroxy, acyloxy, amino éventuellement substitué, carboxy, alkoxy éventuellement substitué ou alkényloxy, ou bien l'un des groupements R₁ à R₈ forme

avec un autre groupement R₁ à R₈ contigu un groupement alkylènedioxy,

- X représente un atome d'oxygène ou un groupement NR₁₆, dans lequel R₁₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, aryle ou arylalkyle,

- R₉ représente un atome d'hydrogène, un groupement aryle ou hétéroaryle ou un groupement alkyle saturé ou insaturé, éventuellement substitué,

ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Médicaments.

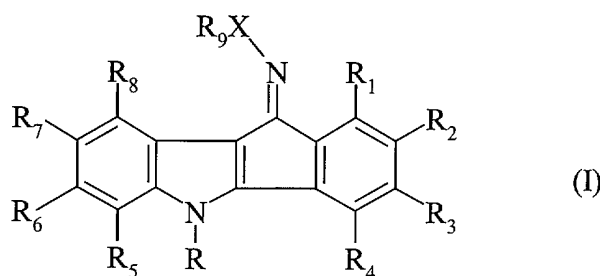


La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'indénoindolones, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'anticancéreux.

Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antitumoraux, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs et mieux tolérés.

Les composés de l'invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés antitumorales particulièrement intéressantes.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

➤ R représente :

- * un atome d'hydrogène,
- * un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement carboxy, alkoxy-carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou NR₁₀R₁₁ (dans laquelle R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté),
- * ou un groupement alkényle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

➤ R₁ à R₈, identiques ou différents, représentent chacun :

- * un atome d'hydrogène,

- * un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement aryle, carboxy ou alkoxy-carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- * un groupement hydroxy,
- * un groupement acyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- 5 * un groupement de formule $NR_{12}R_{13}$, dans laquelle R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement de formule $NR_{14}R_{15}$ dans laquelle R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble
- 10 avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,
- * un groupement carboxy,
- * un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement aryle ou par un groupement de formule $NR_{14}R_{15}$ dans laquelle R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6)
- 15 linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,
- * un groupement alkényloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- * ou bien l'un des groupements R_1 à R_8 forme avec un autre groupement R_1 à R_8 contigu un groupement alkylènedioxy (C_1-C_2),
- 20 ➤ X représente un atome d'oxygène ou un groupement NR_{16} , dans lequel R_{16} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- R_9 représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle, hétéroaryle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu que le groupement alkyle comporte
- 25 éventuellement une ou plusieurs insaturations et qu'il est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi aryle, hétéroaryle, cycloalkyle (C_3-C_8), cyano et $NR_{17}R_{18}$ (dans lequel R_{17} et R_{18} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté),

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc.

Par groupement aryle, on entend phényle, biphényle ou naphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène), alkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement phényle), alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement phényle), phénoxy, nitro, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié) et alkylènedioxy (C_1-C_2).

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié). Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrimidinyle.

Par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique saturé de 5 à 7 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant l'atome d'azote, et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre. Les hétérocycles azotés préférés sont les groupements pyrrolidinyle, pipéridyle, morpholinyle ou pipérazinyle.

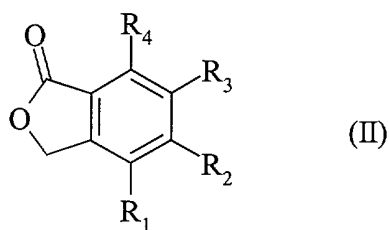
Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels X représente un atome d'oxygène.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R₁ à R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy ou alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

Parmi les composés préférés de formule (I), on peut citer plus particulièrement :

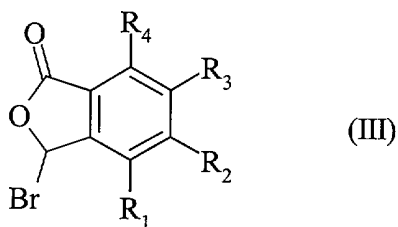
- la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl)oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-méthyl-2-propynyl)oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (10 Z)-8-(2-(1-pyrrolidinyl)-éthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- et la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-((1S)-1-méthyl-2-propynyl)oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



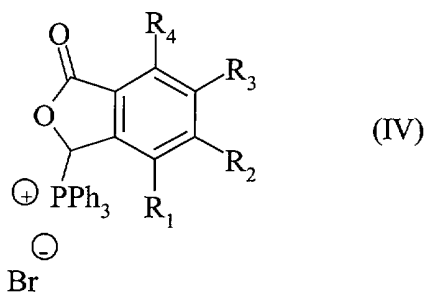
dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

5 avec le N-bromosuccinimide pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que précédemment,

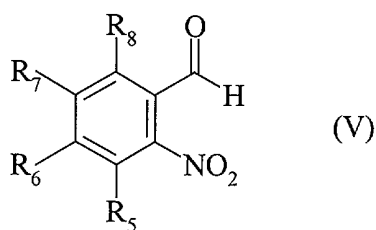
que l'on met en réaction avec la triphénylphosphine pour conduire au composé de formule (IV) :



10

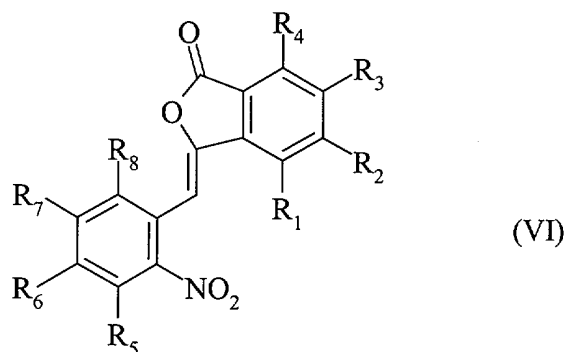
dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que précédemment,

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



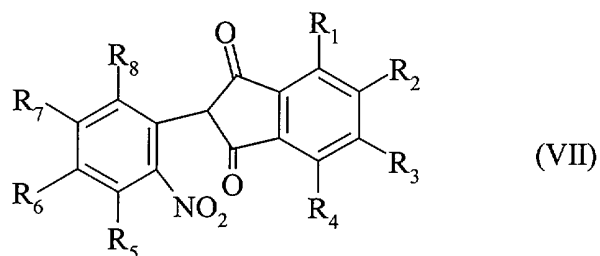
dans laquelle R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VI) :



5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que précédemment,

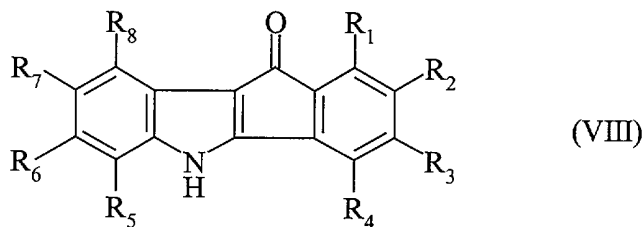
que l'on met en présence de base pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que précédemment,

que l'on soumet à un agent de réduction pour conduire, après séparation des isomères le cas

10 échéant, au composé de formule (VIII) :



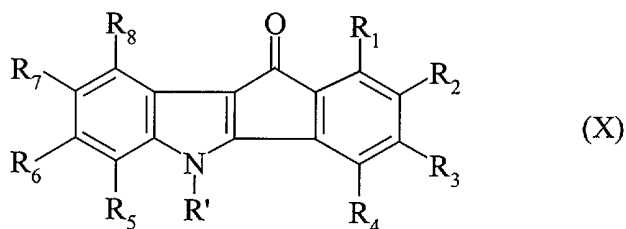
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que précédemment,

que l'on met en réaction, lorsqu'on le souhaite, avec un composé de formule (IX) :



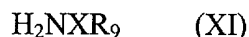
dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, (éventuellement substitué par un groupement aryle ou NR₉R₁₀ dans laquelle R₉ et R₁₀,
5 identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté) ou alkényle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et Z représente un groupement partant tel que, par exemple, un atome d'halogène ou un groupement mésylate, tosylate ou trifluorométhanesulfonate,

10 pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ et R' ont la même signification que précédemment,

composés de formule (VIII) ou (X) que l'on met en réaction avec un composé de
15 formule (XI) :



dans laquelle X et R₉ ont la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon
20 une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Le composé de formule (XI) peut être obtenu à partir du composé de formule (XII) :



dans laquelle X et R₉ ont la même signification que précédemment,

selon le procédé décrit dans Synthesis 1976, pp. 682-683 ou dans Synthesis 1980, pp. 461.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils ont des propriétés cytotoxiques qui les rendent utiles dans le traitement des cancers.

5 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), nasale, les comprimés
10 simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient et les traitements éventuellement
15 associés. Cette posologie varie de 0,5 mg à 2 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les préparations A à E conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la
20 préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

Préparation A : 5-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2-nitro-benzaldéhyde

A 20 mmoles de carbonate de potassium en suspension dans un mélange de diméthylformamide et d'éther isopropylique sont additionnées, au goutte à goutte, 10 mmoles de 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde en solution dans le diméthylformamide, puis
5 le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, 10 mmoles de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diméthyléthanamine sont ajoutées au goutte à goutte, puis le mélange réactionnel est à nouveau porté au reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré et les solvants du filtrat sont évaporés pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile.

Préparation B : 2-Nitro-5-[2-(pipéridin-1-yl)-éthoxy]-benzaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A à partir de 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde et de chlorhydrate de 1-(2-chloroéthyl)-pipéridine.

Préparation C : 2-Nitro-5-(pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-benzaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A à partir de
15 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde et de 1-(2-chloroéthyl)-pyrrolidine.

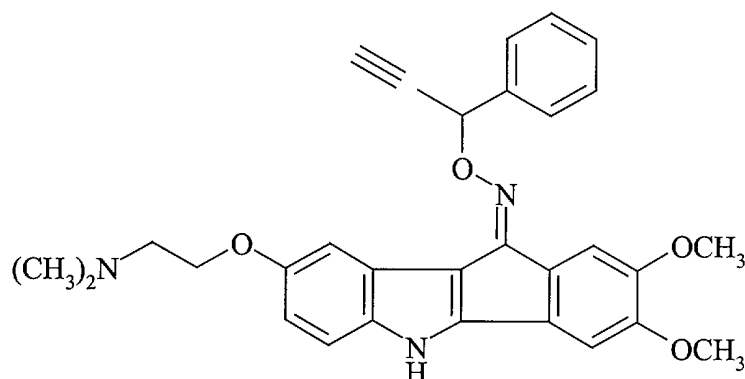
Préparation D : 5-[N-(2-Diméthylaminoéthyl)-N-méthylamino]-2-nitro-benzaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A à partir de 5-amino-2-nitro-benzaldéhyde et de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diméthyléthanamine.

Préparation E : 5-(2-Diéthylaminoéthoxy)-2-nitro-benzaldéhyde

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A à partir de 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde et de chlorhydrate de 2-chloro-N,N-diéthyléthanamine.

**EXEMPLE 1 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate**



Stade A : 3-Bromo-5,6-diméthoxy-phtalide

5 A 10 mmoles de 5,6-diméthoxy-phtalide en solution dans le dichlorométhane sont ajoutées
12 mmoles de N-bromo-succinimide, puis le mélange réactionnel, éclairé par une lampe
halogène, est porté au reflux pendant 5 heures. Le mélange est ensuite ramené à
température ambiante et filtré, puis le filtrat est évaporé, du toluène est ajouté, la
suspension obtenue est filtrée et le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu est filtré sur silice
10 pour conduire au produit attendu.

Stade B : Bromure de (5,6-diméthoxy-phtalidyl)-triphénylphosphonium

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le toluène sont
ajoutées 10 mmoles de triphénylphosphine, puis le mélange réactionnel est porté au reflux
pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré puis le gâteau
15 obtenu est lavé et séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : > 260°C

Stade C : 3-[5-(2-Diméthylaminoéthoxy-2-nitro-benzylidène)]-5,6-diméthoxy-phtalide

A 10 mmoles du composé décrit dans la Préparation A en solution dans le diméthyl-
formamide sont ajoutées 10 mmoles de triéthylamine, puis, par portions, 10 mmoles du
20 composé obtenu dans le stade précédent. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C

pendant 1 heure 30, puis ramené à température ambiante et évaporé. De l'éther est ensuite ajouté, le mélange est agité pendant une nuit, puis filtré. Le gâteau obtenu est ensuite lavé pour conduire au produit attendu.

Stade D : 2-[5-(2-Diméthylaminoéthoxy-2-nitrophényl)-3-hydroxy-5,6-diméthoxy-1H-inden-1-one, chlorhydrate

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le méthanol sont ajoutés 10 ml d'une solution 4N d'hydroxyde de sodium. Le mélange est ensuite porté à 40°C pendant 1 heure, puis refroidi à 0°C et amené à pH = 1 avec une solution d'acide chlorhydrique 4N (12 ml). Après 3 heures d'agitation à 0°C, le précipité blanc formé est filtré, lavé puis séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 231°C

Stade E : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en suspension dans le diméthylformamide sont ajoutées 10 mmoles de triéthylamine. La solution obtenue est ensuite placée sous hydrogène en présence de nickel de Raney. Après filtration du catalyseur, 10 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique sont ajoutés, puis les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est ensuite repris dans l'éthanol, puis de l'acide chlorhydrique 1N est ajouté. Après filtration, le précipité obtenu est lavé et séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : > 260°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	62,60	5,77	6,95	8,80
trouvé	62,00	5,72	6,90	8,94

Stade F : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-
10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans le méthanol sont
ajoutées 10 mmoles de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine. Après
5 6 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré. Le gâteau est
lavé puis séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 226°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	Cl %
10	calculé	67,73	5,68	7,90	6,66
	trouvé	67,82	5,74	7,97	6,76

EXEMPLE 2 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à
15 partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate
d'hydroxylamine.

Point de fusion : > 260°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	Cl %
20	calculé	60,36	5,79	10,06	8,48
	trouvé	60,35	5,77	9,97	8,52

EXEMPLE 3 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-méthyloxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à
25 partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-méthyl-
hydroxylamine.

Point de fusion : 250°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	61,18	6,07	9,73	8,21
<i>trouvé</i>	60,80	6,06	9,59	8,31

5 **EXEMPLE 4 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-allyloxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-allyl-hydroxylamine.

10 Point de fusion : > 260°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	62,95	6,16	9,18	7,74
<i>trouvé</i>	62,75	6,21	9,01	7,86

15 **EXEMPLE 5 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-benzyloxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-benzyl-hydroxylamine.

20 Point de fusion : 165°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	71,32	6,20	8,91
<i>trouvé</i>	71,62	6,42	8,84

**EXEMPLE 6 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-phényloxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-phényl-
5 hydroxylamine.

Point de fusion : 174°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	70,88	5,95	9,18
<i>trouvé</i>	70,59	5,96	9,15

**EXEMPLE 7 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(4-nitrobenzyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
15 O-(4-nitrobenzyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 216°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	65,11	5,46	10,85
<i>trouvé</i>	64,96	5,47	10,83

**EXEMPLE 8 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(3-phényl-allyl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
25 O-(3-phényl-allyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 235°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	67,47	6,04	7,87	6,64
<i>trouvé</i>	67,32	6,05	7,88	6,85

5 **EXEMPLE 9 : (10 Z)-5-Allyl-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-allyl oxime**

Stade A : 5-Allyl-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one

10 A une solution du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 (10 mmoles) dans le diméthylformamide sont ajoutées 11 mmoles de carbonate de potassium, puis le mélange réactionnel est amené à 90°C et 11 mmoles de bromure d'allyle sont ajoutées. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu à 60°C pendant 1 nuit, puis le solvant est évaporé, de l'eau est ajoutée et la suspension obtenue est filtrée. Le gâteau est ensuite recristallisé pour conduire au produit attendu.

15 Point de fusion : 138°C

Stade B : (10 Z)-5-Allyl-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-allyl oxime

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate de O-allyl-hydroxylamine.

Point de fusion : 111°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	70,26	6,77	9,10
25 <i>trouvé</i>	70,09	6,72	9,11

**EXEMPLE 10 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(3,4-méthylènedioxy-benzyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
5 O-(3,4-méthylènedioxy-benzyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 108°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	67,56	5,67	8,15
10 trouvé	67,52	5,50	8,05

**EXEMPLE 11 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(4-méthoxybenzyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
15 O-(4-méthoxybenzyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 220°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,44	6,23	8,38
20 trouvé	69,15	6,26	8,33

**EXEMPLE 12 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(3,5-diméthylbenzyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
25 O-(3,5-diméthylbenzyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 181°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	72,12	6,66	8,41
<i>trouvé</i>	72,16	6,71	8,35

5 **EXEMPLE 13 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(3,4,5-triméthoxybenzyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(3,4,5-triméthoxybenzyl)-hydroxylamine.

10 Point de fusion : 213°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	66,30	6,28	7,48
<i>trouvé</i>	66,62	6,32	7,39

15 **EXEMPLE 14 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(1-naphtyl-méthyl)oxime, hémichlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(1-naphtyl-méthyl)-hydroxylamine.

20 Point de fusion : 147°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	71,20	5,88	7,78	3,28
<i>trouvé</i>	71,51	5,94	7,61	3,24

**EXEMPLE 15 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(2-thiényl-méthyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
5 O-(2-thiényl-méthyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 170°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
calculé	65,39	5,70	8,80	6,71
10 trouvé	65,32	5,83	8,67	6,73

**EXEMPLE 16 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-benzhydryl oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
15 O-benzhydryl-hydroxylamine.

Point de fusion : 234°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	74,57	6,07	7,67
20 trouvé	73,81	6,05	7,42

**EXEMPLE 17 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(3-phényl-2-propynyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
25 O-(3-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 200°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C %</i>	<i>H %</i>	<i>N %</i>
<i>calculé</i>	72,71	5,90	8,48
<i>trouvé</i>	72,79	5,94	8,47

5 **EXEMPLE 18 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(2-propynyl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine

10 Point de fusion : 230°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C %</i>	<i>H %</i>	<i>N %</i>	<i>Cl %</i>
<i>calculé</i>	63,22	5,75	9,22	7,78
<i>trouvé</i>	62,75	5,84	8,97	7,96

15 **EXEMPLE 19 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(p-tolyl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(p-tolyl)-hydroxylamine.

20 Point de fusion : 190°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C %</i>	<i>H %</i>	<i>N %</i>	<i>Cl %</i>
<i>calculé</i>	66,20	5,95	8,27	6,98
<i>trouvé</i>	66,64	5,89	8,20	7,07

**EXEMPLE 20 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(3,5-diméthoxyphényl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(3,5-diméthoxyphényl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 155°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	62,87	5,82	7,58	6,40
10 trouvé	62,39	5,99	7,39	6,66

**EXEMPLE 21 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[4-((E)-styryl)-benzyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[4-((E)-styryl)-benzyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : >260°C

**EXEMPLE 22: (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(4-phénoxybenzyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(4-phénoxybenzyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 182°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
25 calculé	72,45	5,90	7,45
trouvé	72,41	5,84	7,45

**EXEMPLE 23 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[(biphényl-4-yl)-méthyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-
5 [(biphényl-4-yl)-méthyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : >260°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	69,91	5,87	7,19	6,07
10 trouvé	69,39	5,75	7,17	6,18

**EXEMPLE 24 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(4-benzyloxy-3-méthoxybenzyl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(4-
15 benzyloxy-3-méthoxybenzyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : >260°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	67,13	5,95	6,52	5,50
20 trouvé	66,91	5,89	6,54	5,60

**EXEMPLE 25 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(2-pyridyl-méthyl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(2-pyridyl-
25 méthyl)-hydroxylamine

Point de fusion : 235°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	63,71	5,74	11,01	6,96
<i>trouvé</i>	63,74	5,66	10,58	6,96

5 **EXEMPLE 26: (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one N-phényl hydrazone, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de N-phényl-hydrazine.

10 Point de fusion : 200°C

**EXEMPLE 27 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[(2E)-5-phényl-2-pentén-4-ynyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
15 O-[(2E)-5-phényl-2-pentén-4-ynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : >250°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	68,87	5,78	7,53	6,35
20 <i>trouvé</i>	68,88	5,81	7,53	6,46

**EXEMPLE 28 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one N-(4-méthoxyphényl)hydrazone, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
25 N-(4-méthoxyphényl)-hydrazine.

Point de fusion : 200°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	60,10	5,78	10,02	12,67
<i>trouvé</i>	60,30	5,68	9,79	12,34

5 **EXEMPLE 29 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(4-fluorobenzyl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(4-fluorobenzyl)-hydroxylamine.

10 Point de fusion : 162°C

EXEMPLE 30 : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[bis-(4-fluorophényl)-méthyl]oxime, hémitrichlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate O-[bis-(4-fluorophényl)-méthyl]-hydroxylamine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	64,05	5,10	6,59	8,16
20 <i>trouvé</i>	63,38	4,80	6,62	8,33

EXEMPLE 31 : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-3-butényl)oxime, chlorhydrate

25 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(1-phényl-3-butényl)-hydroxylamine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	67,94	6,25	7,67	6,47
trouvé	68,06	6,13	7,60	6,68

5 **EXEMPLE 32 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[3-(4-méthoxyphényl)-2-propynyl]oxime,
chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à
partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[3-(4-
10 méthoxyphényl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 236°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	66,24	5,74	7,48	6,31
15 trouvé	65,72	5,69	7,42	5,63

**EXEMPLE 33 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(2-phényléthynyl)-2-butynyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à
partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
20 O-[1-(2-phényléthynyl)-2-butynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 185°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
calculé	69,53	5,66	7,37	6,22
25 trouvé	70,01	5,53	7,31	6,48

**EXEMPLE 34 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(4-méthoxyphényl)-3-butényl]oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
5 O-[1-(4-méthoxyphényl)-3-butényl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 190°C

**EXEMPLE 35 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[3-(2-thiényl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
10 O-[3-(2-thiényl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : >260°C

**EXEMPLE 36 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-((E)-styryl)-3-butényl]oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
15 O-[1-((E)-styryl)-3-butényl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 176°C

Microanalyse élémentaire :

20		C %	H %	N %
	calculé	73,72	6,56	7,82
	trouvé	73,34	6,58	7,52

**EXEMPLE 37 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(1-phényl-2-butynyl)oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à
25

partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-butynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 216°C

Microanalyse élémentaire :

5		C %	H %	N %
	calculé	73,06	6,13	8,25
	trouvé	72,86	6,22	8,06

**EXEMPLE 38 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(p-tolyl)-2-propynyl]oxime**

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[1-(p-tolyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 220°C

Microanalyse élémentaire :

15		C %	H %	N %
	calculé	73,06	6,13	8,25
	trouvé	72,80	6,12	8,17

**EXEMPLE 39 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[(1R)-1-phényl-2-propynyl]oxime, chlorhydrate**

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[(1R)-1-phényl-2-propynyl]-hydroxylamine.

**EXEMPLE 40 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[(1S)-1-phényl-2-propynyl]oxime, chlorhydrate**

- 25 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de

O-[(1S)-1-phényl-2-propynyl]-hydroxylamine.

EXEMPLE 41 : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(4-fluorophényl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[1-(4-fluorophényl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : (mélange Z/E 86/14) : 210°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	Cl %
10	<i>calculé</i>	65,95	5,33	7,69	5,75
	<i>trouvé</i>	65,14	5,28	7,53	6,00

EXEMPLE 42 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-butynyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(2-butynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 230°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %	Cl %
20	<i>calculé</i>	63,89	6,01	8,94	6,73
	<i>trouvé</i>	63,98	5,98	8,91	6,54

EXEMPLE 43 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-thiényl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[1-(3-thiényl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

EXEMPLE 44 (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(3-butynyl)oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(3-butynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 158°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	69,27	6,28	9,69
<i>trouvé</i>	68,81	6,15	9,19

EXEMPLE 45 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(2-thiényl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[1-(2-thiényl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

EXEMPLE 46 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(1-méthyl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(1-méthyl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 253°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	63,89	6,00	8,94
<i>trouvé</i>	63,56	6,04	8,89

**EXEMPLE 47 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(3-pyridyl)-2-propynyl]oxime, dichlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
5 O-[1-(3-pyridyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 164°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	61,16	5,31	9,84
10 trouvé	61,14	5,52	9,72

**EXEMPLE 48 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-cyanométhyl oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
15 O-cyanométhyl-hydroxylamine.

Point de fusion : 242°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	60,45	5,51	12,26
20 trouvé	60,48	5,44	12,07

**EXEMPLE 49 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)-hydroxylamine.**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de
25 O-(1-phényl-2-butynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 177°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	56,24	4,21	7,03
<i>trouvé</i>	55,98	3,86	7,09

5 **EXEMPLE 50 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(4-cyanophényl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[1-(4-cyanophényl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

10 Point de fusion : 183°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	66,84	5,25	10,06
<i>trouvé</i>	66,60	5,05	9,90

15 **EXEMPLE 51 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[(4-chloro-1,2,3-thiadiazol-5-yl)-méthyl]oxime,
chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[(4-chloro-1,2,3-thiadiazol-5-yl)-méthyl]-hydroxylamine.

20

Point de fusion : (mélange Z/E 90/10) : 211°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	S %
<i>calculé</i>	52,37	4,58	12,72	5,82
25 <i>trouvé</i>	52,33	4,65	12,34	6,02

EXEMPLE 52 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de

Point de fusion : 225°C

EXEMPLE 53 : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-5-méthyl-8-[2-(1-pipéridinyl)-éthoxy]-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one oxime, chlorhydrate

Stade A : 2,3-Diméthoxy-8-[2-(1-pipéridinyl)-éthoxy]-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à E de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade B de l'exemple 1 et du composé décrit dans la préparation B.

Point de fusion : >260°C

Stade B : 2,3-Diméthoxy-5-méthyl-8-[2-(1-pipéridinyl)-éthoxy]-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 9, à partir du composé décrit dans le stade précédent, en remplaçant le bromure d'allyle par l'iodométhane.

Point de fusion : 200°C

Stade C : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-5-méthyl-8-[2-(1-pipéridinyl)-éthoxy]-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate d'hydroxylamine.

Point de fusion : 250°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	63,76	6,21	8,92
5 trouvé	63,65	6,36	8,73

**EXEMPLE 54 : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-8-[2-(1-pyrrolidiny)-éthoxy]-indéno[1,2-b]
indol-10(5H)-one O-allyl oxime**

Stade A : 2,3-Diméthoxy-8-[2-(1-pyrrolidiny)-éthoxy]-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-
one, chlorhydrate

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à E de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade B de l'exemple 1 et du composé décrit dans la préparation C.

Point de fusion : 254°C

- 15 Stade B : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-8-[2-(1-pyrrolidiny)-éthoxy]-indéno[1,2-b]indol-
10(5H)-one O-allyl oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate de O-allyl-hydroxylamine.

Point de fusion : 169°C

- 20 Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,78	6,53	9,39
trouvé	69,55	6,39	9,46

**EXEMPLE 55 : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-8-[2-(1-pyrrolidiny)-éthoxy]-indéno[1,2-b]
indol-10(5H)-one O-tert-butyl oxime**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade A de l'exemple 54 et de chlorhydrate de O-tert-butyl-hydroxylamine.

Point de fusion : 197°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,96	7,17	9,06
trouvé	69,66	7,35	9,04

**EXEMPLE 56 : (10 E)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-1,4-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-benzyl oxime, chlorhydrate**

Stade A : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-1,4-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à E de l'exemple 1, à partir de 4,7-diméthoxy-phthalide et du composé décrit dans la préparation A.

Point de fusion : 230°C

Stade B : (10 E)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-1,4-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-benzyl oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate de O-benzyl-hydroxylamine.

Point de fusion : 218°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	% Cl
<i>calculé</i>	66,20	5,95	8,27	6,98
<i>trouvé</i>	66,41	5,90	8,17	6,97

5 **EXEMPLE 57 : (10 E)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-1,4-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl) oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade A de l'exemple 56 et de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine.

10 Point de fusion : 226°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	% Cl
<i>calculé</i>	67,73	5,68	7,90	6,66
<i>trouvé</i>	67,43	5,65	7,89	6,83

15 **EXEMPLE 58 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-méthylènedioxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, à partir de 5,6-méthylènedioxy-phthalide, du composé décrit dans la préparation A et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

20 Point de fusion : >260°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	62,80	5,04	9,55
<i>trouvé</i>	62,33	5,13	9,45

EXEMPLE 59 : (10 E)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, à partir de 4,6-diméthoxy-phthalide, du composé décrit dans la préparation A et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 254°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	63,22	5,75	9,22
trouvé	63,42	6,17	9,16

EXEMPLE 60 : (10 E)-8-Hydroxy-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime, chlorhydrate

Stade A : 8-Hydroxy-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à E de l'exemple 1, à partir de 4,6-diméthoxy-phthalide et de 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde.

Point de fusion : 230°C

Stade B : (10 E)-8-Hydroxy-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 174°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	62,42	4,45	7,28
trouvé	62,90	4,55	7,21

EXEMPLE 61 : 5-(2-Diméthylaminoéthyl)-8-hydroxy-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl) oxime

Stade A : 5-(2-Diméthylaminoéthyl)-8-hydroxy-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 9, à partir du composé décrit dans le stade A de l'exemple 60, en remplaçant le bromure d'allyle par la 2-chloro-N,N-diméthyléthanamine.

Stade B : 5-(2-Diméthylaminoéthyl)-8-hydroxy-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl) oxime

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : (Mélange E/Z 92/8) : 128°C

Microanalyse élémentaire :

15		C %	H %	N %
	calculé	72,71	5,90	8,48
	trouvé	72,36	5,98	8,19

EXEMPLE 62 : (10 E)-5-(2-Diméthylaminoéthyl)-8-hydroxy-1,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-allyl oxime

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade A de l'exemple 61 et de chlorhydrate de O-allyl-hydroxylamine.

Point de fusion : 212°C

EXEMPLE 63 : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-8-hydroxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime, chlorhydrate

Stade A : 8-Hydroxy-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à E de l'exemple 1,
5 à partir du composé décrit dans le stade B de l'exemple 1 et de 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde.

Stade B : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-8-hydroxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à
10 partir du composé obtenu au stade précédent et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 156°C

EXEMPLE 64 : (10 Z)-2,4-Diméthoxy-8-hydroxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à F de l'exemple 1, à partir de 5,7-diméthoxy-phthalide, de 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 175°C

Microanalyse élémentaire :

20		C %	H %	N %
	calculé	68,96	4,63	8,04
	trouvé	68,81	4,62	7,84

EXEMPLE 65 : (10 E)-1,4-Diméthoxy-8-hydroxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl) oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à F de l'exemple 1, à partir de 4,7-diméthoxy-phthalide, de 5-hydroxy-2-nitro-benzaldéhyde et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	68,96	4,63	8,04
<i>trouvé</i>	68,31	4,72	7,82

EXEMPLE 66 : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-diméthylaminoéthyl)oxime, chlorhydrate

Stade A : 2,3-Diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à E de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade B de l'exemple 1 et de 2-nitro-benzaldéhyde.

Stade B : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-diméthylaminoéthyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate de O-(2-diméthylaminoéthyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 189°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %	Cl %
<i>calculé</i>	62,76	6,02	10,46	8,82
<i>trouvé</i>	62,87	5,97	10,37	8,90

EXEMPLE 67 : (10 Z)-5-Allyl-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-diméthylaminoéthyl) oxime

Stade A : 5-Allyl-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 9, à partir du composé décrit dans le stade A de l'exemple 66.

Stade B : (10 Z)-5-Allyl-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-diméthylaminoéthyl) oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu dans le stade précédent et de chlorhydrate de O-(2-diméthylaminoéthyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 111°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	71,09	6,71	10,36
trouvé	71,18	6,86	10,17

EXEMPLE 68 : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-8-hydroxy-5-méthyl-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl)oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 53, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 63 et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 134°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,60	5,01	7,73
trouvé	69,28	4,87	7,59

EXEMPLE 69 : (10 Z)-8-[N-(2-Diméthylaminoéthyl)-N-méthylamino]-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à F de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 1, du composé décrit dans la préparation D et de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine.

EXEMPLE 70 : (10 Z)-2,3-Diméthoxy-8-hydroxy-5-méthyl-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 53 à partir du composé décrit au stade B de l'exemple 1, de 5-hydroxy-2-nitrobenzaldéhyde et de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 237°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
15	<i>calculé</i>	73,96	5,06	6,39
	<i>trouvé</i>	73,66	5,01	6,45

EXEMPLE 71 : (10 Z)-8-[N-(2-Diméthylaminoéthyl)-N-méthylamino]-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl)oxime, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à F de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 1, du composé décrit dans la préparation D et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 155°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
25	<i>calculé</i>	59,41	5,98	11,08
	<i>trouvé</i>	59,37	5,84	10,87

EXEMPLE 72 : (10 Z)-8-[N-(2-Diméthylaminoéthyl)-N-méthylamino]-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-(2-thiényle)-2-propynyle)oxime, dichlorhydrate

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à F de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 1, du composé décrit dans la préparation D et de chlorhydrate de O-(1-(2-thiényle)-2-propynyle)-hydroxylamine.

Point de fusion : 201°C

Microanalyse élémentaire :

10		C %	H %	N %	S %
	<i>calculé</i>	59,28	5,49	9,54	5,46
	<i>trouvé</i>	59,33	5,45	9,68	5,05

EXEMPLE 73 : (10 Z)-5-Méthyl-2,3,8-triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(3-butynyle)oxime

- 15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 53 à partir du composé décrit au stade B de l'exemple 1, de 5-méthoxy-2-nitrobenzaldéhyde et de chlorhydrate de O-(3-butynyle)-hydroxylamine.

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
20	<i>calculé</i>	70,75	5,68	7,17
	<i>trouvé</i>	70,40	5,69	7,13

EXEMPLE 74 : (10 Z)-5-Méthyl-2,3,8-triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyle)oxime

Stade A : 2,3,8-Triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

- 25 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à E de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade B de l'exemple 1 et de 5-méthoxy-2-nitro-

benzaldéhyde.

Stade B : (10 Z)-5-Méthyl-2,3,8-triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl)oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple 53, à partir du composé obtenu au stade précédent et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 199°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
10	calculé	70,20	5,36	7,44
	trouvé	70,38	5,39	7,37

EXEMPLE 75 : (10 Z)-2,3,8-Triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 74 et de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 203°C

Microanalyse élémentaire :

		C %	H %	N %
20	calculé	73,96	5,06	6,39
	trouvé	73,94	5,03	6,28

EXEMPLE 76 : (10 Z)-5-Méthyl-2,3,8-triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime

Le produit attendu est obtenu selon les stades B et C de l'exemple 53, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 74 et de chlorhydrate de O-(1-phényl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : > 250°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	74,32	5,35	6,19
5 trouvé	74,05	5,36	6,21

EXEMPLE 77 : (10 Z)-2,3,8-Triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl)oxime

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 74 et de chlorhydrate de O-(2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : > 250°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	69,60	5,01	7,73
15 trouvé	68,99	5,08	7,69

EXEMPLE 78 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diéthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Stade A : Bromure de (5,6-diéthoxy-phthalidyl)-triphénylphosphonium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'exemple 1 à partir de 5,6-diéthoxy-phthalide.

Stade B : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diéthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à E de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent et du composé décrit dans la préparation A.

Stade C : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diéthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade précédent et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 225°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	65,51	5,86	7,64
trouvé	65,51	5,88	7,64

EXEMPLE 79 : (10 Z)-8-(2-Diéthylaminoéthoxy)-2,3-diéthoxy-indéno[1,2-b]indol
-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à F de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 78, du composé décrit dans la préparation E et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 201°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
calculé	66,48	6,28	7,27
trouvé	66,16	6,28	7,26

EXEMPLE 80 : (10 Z)-2,3,8-Triméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-diméthylaminoéthyl)oxime, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 74 et de chlorhydrate de O-(2-diméthylaminoéthyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 242°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	56,41	5,82	8,97
<i>trouvé</i>	57,07	5,77	8,99

5 **EXEMPLE 81 : (10 Z)-8-(2-Diéthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 1, du composé décrit dans la préparation E et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

10 Point de fusion : 238°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	65,51	5,86	7,64
<i>trouvé</i>	65,22	5,97	7,77

15 **EXEMPLE 82 : (10 Z)-8-[2-(1-Pyrrolidiny)-éthoxy]2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 1, du composé décrit dans la préparation C et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

20 Point de fusion : 230°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	65,75	5,52	7,67
<i>trouvé</i>	65,95	5,47	7,92

EXEMPLE 83 : (10 Z)-8-[2-(1-Pyrrolidiny)-éthoxy]-2,3-diéthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades C à F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 78, du composé décrit dans la
5 préparation C et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 232°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	66,72	5,95	7,29
10 <i>trouvé</i>	66,29	6,06	7,21

EXEMPLE 84 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-5-méthyl-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B et C de l'exemple
15 53, à partir du composé obtenu au stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

Point de fusion : 242°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
20 <i>calculé</i>	64,98	5,64	7,84
<i>trouvé</i>	64,70	5,29	8,00

EXEMPLE 85 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diéthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-méthyl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à
25 partir du composé décrit au stade B de l'exemple 78 et de chlorhydrate de O-(1-méthyl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 210°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	65,12	6,48	8,44
<i>trouvé</i>	64,79	6,49	8,50

5 **EXEMPLE 86 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-éthylènedioxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate**

Stade A : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-éthylènedioxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à E de l'exemple 1, à partir de 5,6-éthylènedioxy-phthalide et du composé décrit dans la préparation A.

Stade B : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-éthylènedioxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

EXEMPLE 87 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Stade A : 8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one, chlorhydrate

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à E de l'exemple 1, à partir de phthalide et du composé décrit dans la préparation A.

Stade B : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de chlorhydrate de O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]-hydroxylamine.

EXEMPLE 88 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-éthylènedioxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-méthyl-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 86 et de chlorhydrate de O-(1-méthyl-2-propynyl)-hydroxylamine.

EXEMPLE 89 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-méthyl-2-propynyl]oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 87 et de chlorhydrate de O-(1-méthyl-2-propynyl)-hydroxylamine.

EXEMPLE 90 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-((1S)-1-méthyl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[(1S)-1-méthyl-2-propynyl]-hydroxylamine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	63,89	6,00	8,94
<i>trouvé</i>	63,48	5,88	8,72

EXEMPLE 91 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-((1R)-1-méthyl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit dans le stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-[(1R)-1-méthyl-2-propynyl]-hydroxylamine.

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	63,89	6,00	8,94
<i>trouvé</i>	63,77	5,95	8,74

EXEMPLE 92 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-méthyl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade A de l'exemple 87 et de chlorhydrate de O-(1-méthyl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 232-233°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
<i>calculé</i>	67,39	5,90	10,25
<i>trouvé</i>	67,15	5,62	10,39

EXEMPLE 93 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-((1R)-1-cyclopropyl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade E de l'exemple 1 et de chlorhydrate de O-(1-cyclopropyl-2-propynyl)-hydroxylamine.

Point de fusion : 234°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C %</i>	<i>H %</i>	<i>N %</i>
<i>calculé</i>	65,38	6,10	8,47
<i>trouvé</i>	64,57	5,99	8,30

5 **EXEMPLE 94 : (10 Z)-8-(2-Diméthylaminoéthoxy)-2,3-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-cyclopropyl-2-propynyl)oxime, chlorhydrate**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade F de l'exemple 1, à partir du composé décrit au stade A de l'exemple 87 et de chlorhydrate de O-(1-cyclopropyl-2-propynyl)-hydroxylamine.

10 Point de fusion : 225°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C %</i>	<i>H %</i>	<i>N %</i>
<i>calculé</i>	68,88	6,01	9,64
<i>trouvé</i>	68,46	5,89	9,51

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 95 : Cytotoxicité in vitro

Cinq lignées cellulaires ont été utilisées :

- 2 leucémies murines L1210, et P388.
- 1 carcinome pulmonaire humain, non à petites cellules, A549.
- 5 - 1 carcinome colique humain, HT29.
- 1 carcinome épidermoïde humain, A-431.

Les cellules sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH = 7,4. Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées
10 aux composés cytotoxiques. Les cellules sont ensuite incubées pendant 4 temps de doublement (2 jours : L1210, P388, ou 4 jours : A549, HT29, A-431). Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le microculture tetrazolium assay (Cancer Res. 1987, 47, 939-942).

Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en produit qui inhibe à 50 % la
15 prolifération des cellules traitées par rapport aux cellules non traitées. A titre d'exemple, les composés des exemples 1 et 18 présentent les IC₅₀ mentionnées dans le tableau ci-dessous :

Composés testés	IC ₅₀ nM				
	L1210	P388	A549	HT29	A-431
Exemple 1	77	221	71	248	87
Exemple 18	104	241	101	181	174

EXEMPLE 96 : Action sur le cycle cellulaire (L1210)

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produit testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (v/v), lavées deux fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant

5 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml d'iodure de propidium. La répartition des cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire est ensuite analysée par cytométrie en flux. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). A titre d'exemple, les composés des exemples 1 et 18 induisent une accumulation de 75 % des cellules en phase G2+M après

10 21 heures à une concentration de 0,25 µM.

EXEMPLE 97 : Activité *in vivo* : activité antitumorale des composés sur la leucémie P388

La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick USA). Les cellules tumorales (10⁶ cellules) ont été inoculées au jour 0 par voie i.p. dans la

15 cavité péritonéale de souris BDF1 femelles (Iffa-Credo, France) pesant de 18 à 20 g (groupes de 6 animaux). Les produits ont été administrés aux jours 1, 5 et 9 aux doses indiquées, par voie i.v.

L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

20 A titre d'exemple, les composés des exemples 1 et 18 sont très actifs à partir de la dose de 50 mg/kg, ils doublent la survie des animaux traités. (T/C ≥ 200 %)

EXEMPLE 98 : Activité *in vivo* : activité antitumorale des composés sur le carcinome colique C38 établi

Des fragments de carcinome colique C38, pesant environ 30 mg, ont été greffés en sous-cutané au jour 0 sur des souris B6D2F1 (Iffa Credo, France).

Après croissance de la tumeur, les souris ont été séparées en groupes contrôle (18 animaux) et traité (6 à 7 animaux), homogènes quant à la taille tumorale . Les produits ont été administrés par voie i.v. une fois par semaine pendant 3 semaines (aux jours 10, 17 et 24), à leur Dose Maximale Tolérée (MTD), MTD/2 et MTD/4.

Les tumeurs ont été mesurées deux fois par semaine et les volumes tumoraux ont été calculés suivant la formule : $\text{Volume (mm}^3\text{)} = \text{longueur (mm)} \times \text{largeur}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$.

L'activité antitumorale est exprimée en % de T/C :

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Vt/V0 médian des animaux traités}}{\text{Vt/V0 médian des animaux contrôles}} \times 100$$

V0 et Vt étant respectivement le volume initial de la tumeur et son volume au temps de mesure t.

La dose optimale est la dose qui donne le T/C le plus bas sans toxicité (mort prématurée ou perte de poids supérieure à 20%).

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 18 est très actif à partir de la dose de 25 mg/kg (T/C = 24 %).

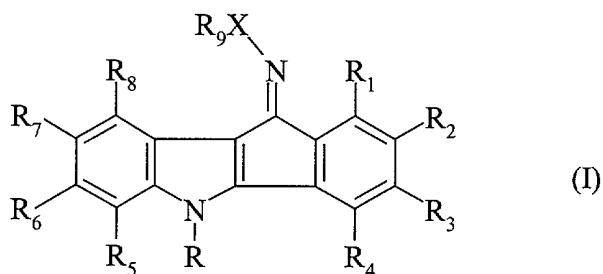
EXEMPLE 99 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

	Composé de l'exemple 1	10 g
20	Hydroxypropylcellulose	2 g
	Amidon de blé	10 g
	Lactose	100 g
	Stéarate de magnésium.....	3 g
	Talc.....	3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 ➤ R représente :

- * un atome d'hydrogène,
- * un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement carboxy, alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou NR₁₀R₁₁ (dans laquelle R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté),
- * ou un groupement alkényle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

➤ R₁ à R₈, identiques ou différents, représentent chacun :

- * un atome d'hydrogène,
- * un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement aryle, carboxy ou alkoxycarbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- * un groupement hydroxy,
- * un groupement acyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- * un groupement de formule NR₁₂R₁₃, dans laquelle R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement de

formule $NR_{14}R_{15}$ dans laquelle R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

* un groupement carboxy,

5 * un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupement aryle ou par un groupement de formule $NR_{14}R_{15}$ dans laquelle R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté,

10 * un groupement alkényloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

* ou bien l'un des groupements R_1 à R_8 forme avec un autre groupement R_1 à R_8 contigu un groupement alkylènedioxy (C_1-C_2),

15 ➤ X représente un atome d'oxygène ou un groupement NR_{16} , dans lequel R_{16} représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

20 ➤ R_9 représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle, hétéroaryle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu que le groupement alkyle comporte éventuellement une ou plusieurs insaturations et qu'il est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi aryle, hétéroaryle, cycloalkyle (C_3-C_8), cyano et $NR_{17}R_{18}$ (dans lequel R_{17} et R_{18} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté),

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25 étant entendu que par groupement aryle, on entend :
phényle, biphénylyle ou naphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs

atomes d'halogène), alkényle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement phényle), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement phényle), phénoxy, nitro, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) et alkylènedioxy (C₁-C₂),

- 5 par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-
10 C₆) linéaire ou ramifié, et amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),
et par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique saturé de 5 à 7 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, l'un de ces hétéroatomes étant l'atome d'azote, et le ou les hétéroatomes supplémentaires éventuellement présents étant choisis parmi les
15 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente un atome d'oxygène.
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R₁ à R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxy ou
20 alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.
4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-phényl-2-propynyl)oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 25 5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(2-propynyl)

oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

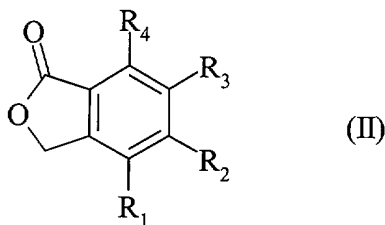
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-(1-méthyl-2-propynyl) oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl]oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

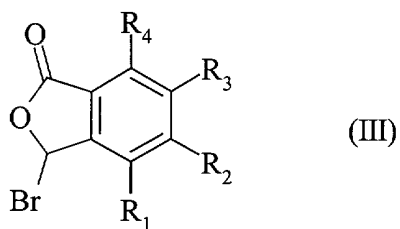
8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la (10 Z)-8-[2-(1-pyrrolidinyl)-éthoxy]2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-[1-(3-furyl)-2-propynyl] oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la (10 Z)-8-(2-diméthylaminoéthoxy)-2,3-diméthoxy-indéno[1,2-b]indol-10(5H)-one O-((1S)-1-méthyl-2-propynyl) oxime, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :

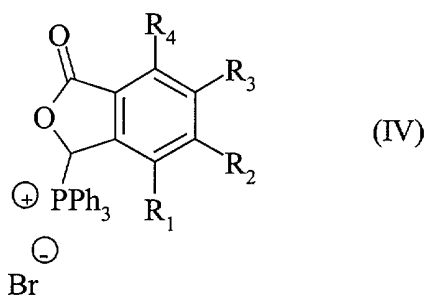


dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I), avec le N-bromosuccinimide pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment,

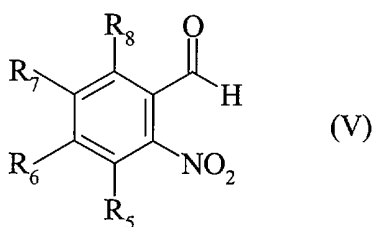
que l'on met en réaction avec la triphénylphosphine pour conduire au composé de formule (IV) :



5

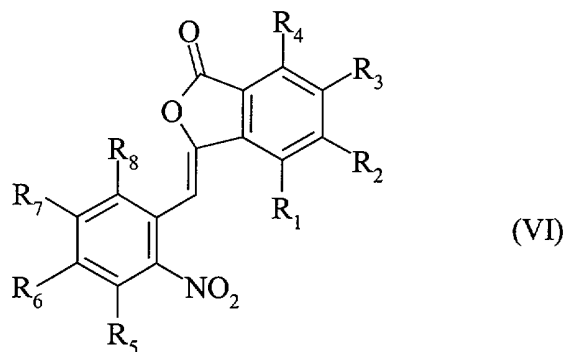
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment,

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



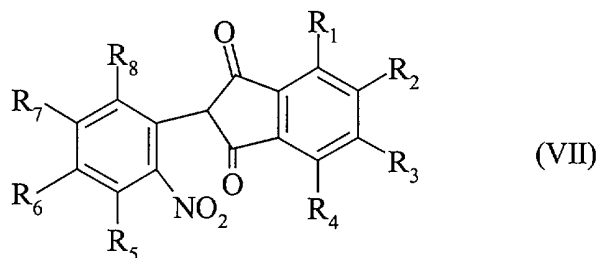
dans laquelle R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que dans la formule (I),

10 pour conduire au composé de formule (VI) :



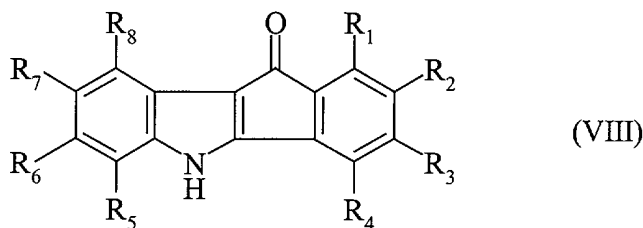
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que précédemment,

que l'on met en présence de base pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que précédemment,

- 5 que l'on soumet à un agent de réduction pour conduire, après séparation des isomères le cas échéant, au composé de formule (VIII) :



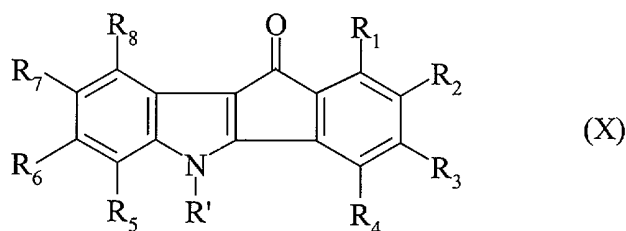
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 ont la même signification que précédemment,

que l'on met en réaction, lorsqu'on le souhaite, avec un composé de formule (IX) :



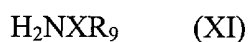
- dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, (éventuellement substitué par un groupement aryle ou NR_9R_{10} dans laquelle R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle azoté) ou
- 15 alkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et Z représente un groupement partant tel que, par exemple, un atome d'halogène ou un groupement mésylate, tosylate ou trifluorométhanesulfonate,

pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 et R' ont la même signification que précédemment,

composés de formule (VIII) ou (X) que l'on met en réaction avec un composé de
 5 formule (XI) :



dans laquelle X et R_9 ont la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une
 technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon
 10 une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels
 d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une
 quelconque des revendications 1 à 9, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs
 véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

15 **12.** Composition pharmaceutique selon la revendication 11 utile en tant qu'anticancéreux.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 607212
FR 0107718

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 90 15799 A (UNIV BATH ;UNIV CINCINNATI (US)) 27 décembre 1990 (1990-12-27) * revendications 1,16 * -----	1,11	C07D491/056 C07D409/12 C07D417/12 C07D405/14 C07D403/12 C07D405/12 A61K31/404 A61K31/433 A61K31/44 A61K31/445 A61P35/00
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 mars 2002		Diederens, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0107718 FA 607212

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08-03-2002
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9015799 A	27-12-1990	AT 135688 T	15-04-1996
		AU 644084 B2	02-12-1993
		AU 5836990 A	08-01-1991
		BG 60317 B2	27-05-1994
		CA 2060897 A1	23-12-1990
		CN 1051554 A ,B	22-05-1991
		DD 297960 A5	30-01-1992
		DE 69025998 D1	25-04-1996
		DE 69025998 T2	08-08-1996
		DK 409410 T3	29-04-1996
		EP 0409410 A1	23-01-1991
		ES 2084660 T3	16-05-1996
		FI 100800 B1	27-02-1998
		FI 950801 A	21-02-1995
		WO 9015799 A1	27-12-1990
		GR 3019779 T3	31-07-1996
		HR 920903 B1	30-06-1998
		HU 59097 A2	28-04-1992
		IE 902247 A1	16-01-1991
		IL 94830 A	23-07-1996
		JP 4505923 T	15-10-1992
		JP 3064411 B2	12-07-2000
		LT 912 A ,B	27-03-1995
		LV 10253 A ,B	20-10-1994
		MX 21244 A1	31-03-1994
		NO 177932 B	11-09-1995
		NO 952303 A	21-02-1992
		NZ 234175 A	23-12-1992
		PL 167761 B1	31-10-1995
		PT 94468 A ,B	08-02-1991
		RO 111573 B1	29-11-1996
		SI 9011223 A ,B	31-10-1997
		RU 2104270 C1	10-02-1998
		US 5516788 A	14-05-1996
		ZA 9004827 A	24-04-1991