PCT WORLD ORGANISATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY
International Office
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification[6] : C07K 5/103, A61K 38/07

A1

(11) International publication number: WO 96/24612

(43) International publication date: 15 August 1996 (15.08.96)

(21) International application number: PCT/FR96/00199

(22) International filing date: 7 February 1996 (07.02.96)

(30) Data relating to the priority:
95/01.490 9 February 1995 (09.02.95) FR

(71) Applicant (for all designated States except US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (US only): François CLERC [FR/FR]; 35, boulevard Colbert, F-92160 Antony (FR).

(74) Representative: Jacques PILARD; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Patents Directorate, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).

(81) Designated States: AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

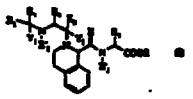
Published
With the International Search Report.
Before expiry of the period provided for amending the claims, will be republished if such amendments are received.

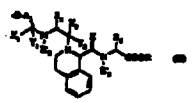
As printed

(54) Title: NOVEL FARNESYL TRANSFERASE INHIBITORS, PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: INHIBITEURS DE FARNESYL TRANSFERASE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract





Novel farnesyl transferase inhibitors of general formula (I), preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), R_1 is Y-S-A_1- (where Y is a hydrogen atom, an amino acid residue, a fatty acid residue, an alkyl or alkoxycarbonyl radical, or a radical R_4-S-, where R_4 is a C_{1-6} alkyl radical optionally substituted by a phenyl radical, or a radical of general formula (II), wherein A_1, X_1, Y_1, R_2, R'_2, X_2, Y_2, X, R_3, R'_3 and R are as defined below, and A_1 is a C_{1-4} alkylene radical optionally α-substituted in the $>C(X_1)(Y_1)$ grouping by an amino, alkylamino, alkanoylamino or alkoxycarbonylamino radical); X_1 and Y_1 are each a hydrogen atom or, taken together with the carbon atom to which they are attached, a >C=O grouping; R_2 is a straight or branched C_{1-4} alkyl radical optionally substituted by a cyclohexyl radical; R'_2 is hydrogen or alkyl; X_2 and Y_2 are each a hydrogen atom or, taken together with the carbon atom to which they are attached, a >C=O grouping; R_3 is a C_{1-4} alkyl radical optionally substituted by hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, alkylsulphinyl or alkylsulphonyl, with the proviso that, when R_3 is an alkyl radical substituted by a hydroxy radical, R_3 may form a lactone with the α-carboxy radical; R'_3 is hydrogen or alkyl; X is an oxygen or sulphur atom; and R is a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl radical or an optionally substituted phenyl radical. These novel products have anticancer properties.

(57) Abrégé

Nouveaux inhibiteurs de farnésyl transférase de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), R_1 représente Y-S-A_1-(Y = atome d'hydrogène, reste d'aminoacide, reste d'acide gras, radical alkyle ou alcoxycarbonyle, ou radical R_4-S- dans lequel R_4 représente un radical alkyle contenant 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical phényle, ou radical de formule générale (II) dans laquelle A_1, X_1, Y_1, R_2, R'_2, X_2, Y_2, X, R_3, R'_3 et R sont définis comme ci-après, et A_1 = radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué en α du groupement $>C(X_1)(Y_1)$ par un radical amino, alkylamino, alcanoylamino, alcoxycarbonylamino), X_1 et Y_1 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O, R_2 représente un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical cyclohexyle, R'_2 représente hydrogène ou alkyle, X_2 et Y_2 représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement >C=O, R_3 représente un radical alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par hydroxy, alcoxy, mercapto, alkylthio, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle, étant entendu que, lorsque R_3 représente un radical alkyle substitué par un radical hydroxy, R_3 peut former avec le radical carboxy en α une lactone, R'_3 représente hydrogène ou alkyle, X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué ou un radical phényle éventuellement substitué. Ces nouveaux produits présentent des propriétés anticancéreuses.

ONLY FOR INFORMATION

Codes used to identify the PCT member States on the flyleaves of the brochures in which international applications made under the PCT are published.

AT	Armenia	KZ	Kazakhstan
AT	Austria	LI	Liechtenstein
AU	Australia	LK	Sri Lanka
BB	Barbados	LR	Liberia
BE	Belgium	LT	Lithuania
BF	Burkina Fasso	LU	Luxembourg
BG	Bulgaria	LV	Latvia
BJ	Benin	MC	Monaco
BR	Brazil	MD	Republic of Moldova
BY	Belarus	MG	Madagascar
CA	Canada	ML	Mali
CF	Central African Republic	MN	Mongolia
CG	Congo	MR	Mauritania
CH	Switzerland	MW	Malawi
CI	Ivory Coast	MX	Mexico
CM	Cameroon	NE	Niger
CN	China	NL	Netherlands
CS	Czechoslovakia	NO	Norway
CZ	Czech Republic	NZ	New Zealand
DE	Germany	PL	Poland
DK	Denmark	PT	Portugal
EE	Estonia	RO	Romania
ES	Spain	RU	Russian Federation
FI	Finland	SD	Sudan
FR	France	SE	Sweden
GA	Gabon	SG	Singapore
GB	United Kingdom	SI	Slovenia
GE	Georgia	SK	Slovakia
GN	Guinea	SN	Senegal
GR	Greece	SZ	Swaziland
HU	Hungary	TD	Chad
IE	Ireland	TG	Togo
IT	Italy	TJ	Tajikistan
JP	Japan	TT	Trinidad and Tobago
KE	Kenya	UA	Ukraine
KG	Kyrghyzstan	UG	Uganda
KP	Democratic People's Republic of Korea	US	United States of America
		UZ	Uzbekistan
KR	Republic of Korea	VN	Vietnam