

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 05580

(54) Esters de mercaptoacyl-carnitines, procédé pour leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques, notamment dans le traitement des intoxications et des brûlures et en tant qu'agents mucolytiques.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 C 149/243; A 61 K 31/255.

(22) Date de dépôt..... 31 mars 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italie, 31 mars 1981, n° 48166A/81.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 40 du 8-10-1982.

(71) Déposant : Société dite : SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA, résidant en Italie.

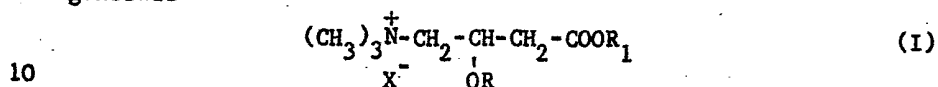
(72) Invention de : Maria Ornella Tinti, Emma Quaresima, Carlo Bagolini et Paolo De Witt.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention se rapporte à une nouvelle classe de dérivés de la carnitine et concerne plus particulièrement des esters de mercaptoacyl-carnitines dans lesquels le radical mercaptoacyle dérive de mercaptoacides saturés en C₂-C₁₀, un procédé pour leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques, notamment sous forme de compositions pharmaceutiques.

Les composés selon l'invention répondent à la formule générale



dans laquelle :

X⁻ représente un ion halogénure acceptable pour l'usage pharmaceutique, de préférence l'ion chlorure,

R représente le radical mercaptoacyle d'un mercaptoacide saturé en C₂-C₁₀, et

R₁ représente un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C₁-C₅.

Le radical mercaptoacyle est de préférence choisi dans le groupe formé par les radicaux mercaptoacétyle, 2-mercaptopropionyle, 3-mercaptopropionyle, 2-mercaptobutyryle, 4-mercaptobutyryle et 5-mercaptovaléryle.

Le radical alkyle est de préférence choisi dans le groupe formé par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle et isobutyle.

Les esters de mercaptoacyl-carnitine qu'on préfère conformément à l'invention sont les suivants :

ester isopropylique de la mercaptoacétyl-carnitine,
ester isobutylique de la 2-mercaptopropionyl-carnitine,
ester éthylique de la 3-mercaptopropionyl-carnitine,
ester isobutylique de la 2-mercaptobutyryl-carnitine,
ester isobutylique de la 4-mercaptobutyryl-carnitine, et
ester méthylique de la 5-mercaptovaléryl-carnitine.

Le procédé pour préparer les esters de mercaptoacyl-carnitine de formule (I) comprend les stades opératoires suivants :

(a) on fait réagir un ester du chlorhydrate de carnitine avec un chlorure d'halogénoacyle en présence d'un solvant organique inerte dans la réaction, à une température allant d'environ

30 à 60°C, cette réaction donnant l'ester correspondant d'halogénoacyl-carnitine ; et

- (b) on fait réagir à température ambiante l'ester d'halogénoacyl-carnitine obtenu au stade (a) ci-dessus avec un composé choisi dans la classe des sulfures de métaux alcalins et des sulfures d'acide, en maintenant le pH du mélange de réaction pratiquement à neutralité par addition d'un acide minéral choisi parmi l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique ; cette réaction donne l'ester de mercaptoacyl-carnitine.

Dans le stade opératoire (a), le solvant organique est de préférence choisi dans le groupe formé par l'acide trifluoracétique, le chlorure de méthylène et le chloroforme.

Dans le stade opératoire (b), le composé choisi dans la classe des sulfures de métaux alcalins et des sulfures d'acide est de préférence NaHS.

Un autre procédé pour préparer les esters de mercaptoacyl-carnitines de formule générale (I) comprend les stades opératoires suivants :

- (a') on fait réagir un ester du chlorhydrate de carnitine avec un chlorure de mercaptoacyle dans lequel le groupe SH est protégé par un groupe protecteur choisi parmi les groupes trityle et benzyle substitué en para, la réaction donnant l'ester de mercaptoacyl-carnitine correspondant protégé sur le soufre ; et
- (b') on élimine par des modes opératoires connus en soi le groupe protecteur de l'ester de mercaptoacyl-carnitine protégé sur le soufre, obtenu au stade opératoire (a').

Dans le stade opératoire (b'), lorsque le groupe protecteur est un groupe trityle ou p-méthoxybenzyle, on élimine ce groupe protecteur par hydrolyse acide. Si le groupe protecteur est le groupe p-nitrobenzyle, on l'élimine de la manière suivante :

- 1) on convertit le groupe nitro en groupe amino par hydrogénolyse, par exemple par hydrogénation dans un appareil de Parr à une pression de 2,1 à 3,5 bar en présence d'un catalyseur au palladium sur charbon ;
- 2) on traite le dérivé S-para-aminobenzyle obtenu par le réactif d'Hopkins et on isole le sel de mercure de mercaptoacyl-carnitine ainsi obtenu ; et

3) on traite ce sel de mercure par H_2S et on isole la mercaptoacyl-carnitine formée.

L'exemple qui suit illustre l'invention sans toutefois en limiter sa portée ; dans cet exemple, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

Exemple

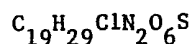
Préparation de l'ester isopropylique du chlorhydrate de mercaptoacétyl-carnitine.

(a') Préparation de l'ester isopropylique du chlorhydrate de
 10 S-p-nitrobenzylmercaptoacétyl-carnitine.

On fait réagir pendant 4 h à température ambiante (au-delà du moment où il s'est formé une solution) une suspension de 8,4 g (0,04 mol) d'acide S-(p-nitrobenzyl)mercaptoacétique et 10,5 ml (0,12 mol) de chlorure d'oxalyle. On évapore l'excès de chlorure
 15 d'oxalyle et on lave le résidu avec des petits volumes d'éther éthylique anhydre (trois fois 10 ml). Le chlorure de S-p-nitrobenzylmercaptoacétyle ainsi obtenu est utilisé tel quel dans la réaction suivante.

On fait réagir à 45°C pendant une journée sous agitation par barreau magnétique un mélange pratiquement homogène de
 20 2,4 g (0,01 mol) d'ester isopropylique du chlorhydrate de carnitine et 7 g (0,03 mol) du chlorure d'acide obtenu ci-dessus. La fin de la réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince. On dilue le mélange de réaction par 30 ml d'acétonitrile et on coule la solu-
 25 tion dans 200 ml d'éther éthylique. On fait cristalliser le précipité brut dans le mélange acétonitrile-éther éthylique.

Analyse élémentaire (C, H, Cl, N, S) conforme à la formule empirique



Spectre de RMN (D_2O) $\delta = 1,37$ (6H, d $-CH \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{smallmatrix}$) ;

2,87 - 3,07 (2H, m, $-CH_2COO-$) ;

3,47 (11H, s, $-N^+(CH_3)_3$ et $-SCH_2-$) ;

3,90 - 4,13 (4H, m, $\Rightarrow N^+-CH_2-$ et $-CH_2Ar$) ;

4,73 - 5,13 (1H, m, $-CH \begin{smallmatrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{smallmatrix}$) ;

30

5,63 - 6,06 (1H, m, -CH-) ;
 $\begin{array}{c} | \\ \text{OCO-} \end{array}$

7,63 (2H, d, Ar) ;

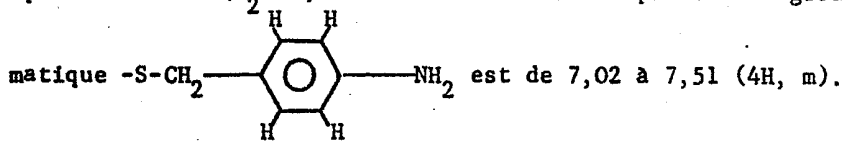
8,20 (2H, d, Ar).

5 (b') Elimination du groupe protecteur.

On ajoute 1 g de palladium à 10% sur charbon à une solution de 2,2 g (0,0005 mol) d'ester isopropylique du chlorhydrate de la S-p-nitrobenzylmercaptoacétyl-carnitine dans 70 ml d'isopropanol. On hydrogène le mélange sous une pression de 2,8 bar à

10 l'appareil de Parr en agitant à température ambiante pendant 18 h. On filtre ensuite le mélange de réaction sur Célite et on ajoute de l'éther éthylique au filtrat jusqu'à précipitation complète d'un produit qu'on identifie comme l'ester isopropylique du chlorhydrate de la S-p-aminobenzylmercaptoacétyl-carnitine.

15 Spectre de RMN (D_2O) ; l'intervalle de δ des protons du groupe aro-



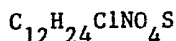
On dissout ensuite 1,13 g (0,003 mol) du dérivé

20 S-p-aminobenzylque dans 100 ml d'éthanol et 50 ml d'HCl N. On ajoute à cette solution 75 ml du réactif d'Hopkins (J. Org. Chem. 1972, 37/22 3551) : 10% de $HgSO_4$ dans H_2SO_4 à 5%.

Au bout de quelques minutes, une substance solide jaunâtre commence à précipiter à température ambiante sous agitation au barreau magnétique. Une heure plus tard, on sépare ce précipité solide du mélange de réaction par filtration et on le lave avec 20 ml d'eau et 20 ml d'éthanol.

On met 1,86 g de ce produit solide en suspension dans 50 ml d'eau et on sature cette suspension d' H_2S ; au bout de quelques minutes, HgS précipite ; on le sépare du mélange de réaction par filtration. On évapore la solution résiduelle sous vide. Le résidu, repris par la quantité d'eau suffisante pour le dissoudre, est soumis à percolation sur de la résine IR 45 (activée sous la forme OH^-). Après acidification à pH 2-3, on lyophilise l'éluat. On fait cristalliser le produit obtenu dans le mélange isopropanol/éther éthylique ; il s'agit du composé recherché.

Analyse élémentaire (C, H, Cl, N, S) conforme à la formule empirique



Spectre de RMN (D_2O) $\delta = 1,30$ (6H, d, $-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}$) ;

2,93 (2H, d, $-\text{CH}_2\text{COO}-$) ;

3,33 (9H, s, $-\overset{+}{\text{N}}-(\text{CH}_3)_3$) ;

5 3,47 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{SH}$) ;

2,74 - 4,00 (2H, m, $-\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}-$) ;

4,73 - 5,27 (1H, m, $-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}$) ;

5,47 - 5,90 (1H, m, $-\underset{\text{OCO-}}{\text{CH}}-$).

10 On a constaté que les esters de mercaptoacyl-carnitine
de formule (I) constituaient des médicaments utiles pour le traite-
ment des intoxications, des brûlures et des maladies de l'épithélium
(et d'une manière générale dans tous les cas où il importe de faire
revenir à la normale l'équilibre cellulaire métabolique troublé par
15 des facteurs exogènes et endogènes) et en tant qu'agents mucolytiques.

On sait que le manque de groupes sulfhydryles SH dis-
ponibles pour les exigences du métabolisme ainsi que l'inaptitude
de l'organisme à utiliser ces groupes dans des situations patholo-
giques spécifiques constitue le facteur principal d'altérations
20 anatomiques et fonctionnelles de certains tissus physiologiques.
En fait, l'activité de la plupart des enzymes présentes dans les
cellules d'organes vitaux, comme le foie, est en relation avec la
présence de groupes SH dans leurs molécules ainsi qu'avec l'acti-
vité des groupes SH au niveau des membranes.

25 On sait également que l'organisme lorsque, pour des
raisons variées, il est incapable d'utiliser les groupes sulfhydryles
indispensables pour que le métabolisme cellulaire se produise régu-
lièrement, peut utiliser les groupes sulfhydryles provenant de
l'administration de composés contenant ces groupes.

30 Il s'est avéré difficile jusqu'à maintenant de trouver
des composés capables de traverser les membranes biologiques et de

libérer les groupes SH afin de reconstituer les membranes cellulaires et de restaurer l'activité enzymatique.

On a maintenant trouvé que les composés selon l'invention possédaient une aptitude remarquable à traverser les membranes biologiques et en particulier les membranes des mitochondries.

En outre les mercaptoacyl-carnitines apportent, en plus des groupes SH, l'énergie associée aux groupes acyles (par exemple acétyle) nécessaires pour que des processus métaboliques essentiels puissent se produire.

Les caractéristiques de l'activité pharmacologique des composés de formule générale (I) sont décrites ci-après.

Toxicité aiguë.

On a étudié la toxicité aiguë des composés de formule générale (I) pour la souris par la méthode de Weil (Weil C.S., Biometr. J. 8, 249, 1952).

Les valeurs de DL_{50} de certains composés rapportées dans le tableau I ci-après indiquent que ces composés sont remarquablement bien tolérés.

T A B L E A U I

DL_{50} , en $mg\ kg^{-1}$, ep chez la souris, de certains esters de mercaptoacyl-carnitines de formule générale (I). Méthode de Weil (N = 5, K = 4) Cl = chlorhydrate.

	Composés	DL_{50}	Limite de confiance
25	ester isopropylique du mercaptoacétyl-carnitine Cl	250	215-285
	ester isobutylique du 2-mercaptopropionyl-carnitine Cl	274	239-309
	ester éthylique du 3-mercaptopropionyl-carnitine Cl	228	183-273
30	ester isobutylique du 2-mercaptoputyryl-carnitine Cl	236	195-277
	ester isobutylique du 4-mercaptoputyryl-carnitine Cl	231	179-283
35	ester méthylrique du 5-mercaptopaléryl-carnitine Cl	219	176-262

Protection contre l'exposition aux rayons X.

On a étudié l'effet des composés de formule (I) sur les dommages provoqués par une exposition à des rayons X.

Les animaux d'expérience, des rats albinos Wister, traités par les composés soumis aux essais (20 à 25 mg.kg^{-1} 1 h avant irradiation et 10 mg.kg^{-1} par jour dans les 20 jours suivants) ont été irradiés et surveillés pendant une durée suffisante pour détecter le début des effets toxiques et la durée de survie par rapport au groupe témoin.

On a rapporté dans le tableau II ci-après le pourcentage de survivants aux 10e, 15e et 20e jours après irradiation.

T A B L E A U I I

Effet protecteur de certains esters de mercaptoacyl-carnitine de formule générale (I) sur les dommages provoqués par l'irradiation chez les rats. Pourcentage d'animaux survivants à des intervalles variés après irradiation.

Car. = carnitine ; es. = ester

	Composés	Jours de survie		
		10	15	20
20	Témoin	85	20	10
	es. isopropylique de mercaptoacétyl-car. Cl	80	55	30
	es. isobutylique de 2-mercaptopropionyl-car. Cl	85	70	45
	es. éthylique de 3-mercaptopropionyl-car. Cl	90	85	60
	es. isobutylique de 2-mercaptoprotyryl-car. Cl	95	65	50
25	es. isobutylique de 4-mercaptoprotyryl-car. Cl	100	75	55
	es. méthylique de 5-mercaptopaléryl-car. Cl	85	60	40

Régénération cutanée.

On a étudié sur des lapins l'aptitude des composés de formule (I) à accélérer la régénération cutanée après brûlure.

On a brûlé une région cutanée de 4 cm^2 sur la zone supérieure moyenne du dos de l'animal d'expérience.

On a administré les composés par voie orale en solution aqueuse à la dose de 25 mg.kg^{-1} une fois par jour pendant 7 jours. On a ensuite mesuré la zone de régénération cutanée,

c'est-à-dire la surface du tissu nouvellement formé. Les résultats sont rapportés dans le tableau III ci-après.

T A B L E A U I I I

Effet des composés de formule (I) sur la régénération cutanée. Pour-

centage de tissu régénéré au 4^e et au 8^e jour de traitement.

Car. = carnitine ; es. = ester

	Composés	jours	
		4 ^e	8 ^e
	Témoin	20	55
10	es. isopropylique de mercaptoacétyl-car. Cl	30	70
	es. isobutylique de 2-mercaptopropionyl-car. Cl	25	65
	es. éthylique de 3-mercaptopropionyl-car. Cl	40	100
	es. butylique de 2-mercaptobutyryl-car. Cl	35	70
	es. isobutylique de 4-mercaptobutyryl-car. Cl	25	75
15	es. méthylque de 5-mercaptovaléryl-car. Cl	45	100

On a également déterminé les activités expectorantes et mucolytiques des composés de formule (I).

Activité expectorante.

Les essais ont été effectués sur des lapins mâles

20 pesant de 2 à 3 kg anesthésiés par de l'éthyluréthane, selon le mode opératoire décrit par Perry et collaborateurs (J. Pharm. Exp. Ther. 73, 65, 1941).

Les animaux anesthésiés, attachés avec la tête en arrière sur une table d'opération à une inclinaison de 60°, avaient
 25 une canule insérée dans la trachée. Chacune des canules était reliée à un dispositif d'alimentation délivrant un débit constant d'air préchauffé (à 36-38°C) et à humidité constante (80%). A l'extrémité inférieure de chaque canule, on avait adapté une éprouvette graduée dans laquelle on a recueilli la sécrétion bronchique. Tous les animaux
 30 respiraient spontanément et par conséquent réglaient d'eux-mêmes l'admission d'air convenant pour une respiration normale. Une heure après l'insertion de la canule, on a administré aux animaux par voie orale (au moyen d'une sonde oesophagienne) les composés de formule générale (I) en solution dans l'eau distillée aux doses indiquées
 35 dans le tableau IV ci-après. Chaque dose de médicament a été administrée à 5 animaux. Les animaux témoins (8) ont reçu de l'eau pure.

On a déterminé la quantité de sécrétions 1 h, 2 h et 4 h après l'administration. Les résultats rapportés dans le tableau IV ci-après montrent que les composés de formule générale (I) n'ont pas d'activité expectorante.

5 Activité mucolytique.

Les essais ont été effectués in vitro par le mode opératoire décrit par Morandini et collaborateurs (Lotta contro la tubercolosi 47, n° 4, 1977). On a utilisé un thrombo-élastographe pour suivre les variations induites par les composés de formule générale (I) et l'acétylcystéine sur les propriétés rhéologiques du crachat humain. Les résultats obtenus rapportés dans le tableau V ci-après montrent que les composés soumis aux essais provoquent une diminution de la densité du crachat humain beaucoup plus forte que celle provoquée par l'acétylcystéine.

15

T A B L E A U I V

Effets des composés de formule générale (I) sur la sécrétion bronchique.

20	Nombre d'animaux	Composés	Variations en pourcentage $\pm$ e.t. de la sécrétion bronchique par rapport aux valeurs normales aux intervalles de 1 h 2 h 4 h après administration.
25			
30	8	témoins	+ 0,6 + 1,2 + 2,4
	5	ester isopropylique de mercaptoacétyl-carnitine Cl, 15 mg p.o.	+ 0,5 + 0,7 + 2,1
	5	ester isobutylique de 2-mercaptopropionyl-carnitine Cl, 15 mg p.o.	- 0,1 - 0,1 + 0,5
	5	ester éthylique de 3-mercapto-propionyl-carnitine Cl, 20 mg p.o.	+ 0,6 + 0,8 + 1,0
35	5	ester isobutylique de 2-mercaptobutyl-carnitine Cl, 20 mg p.o.	- 0,2 - 0,4 + 0,2
	5	ester isobutylique de 4-mercaptobutyl-carnitine Cl, 25 mg p.o.	+ 0,5 + 0,9 + 2,1
	5	ester méthylique de 5-mercapto-valéryl-carnitine Cl, 20 mg p.o.	+ 0,3 + 0,5 + 1,0

TABLEAU V

Activité mucolytique in vitro des composés de formule générale (I) et de l'acétylcystéine ; modifications de la densité du crachat humain. car. = carnitine.

Composés	Diminution % $\pm$ e.t. du tracé par rapport au pic maximal (*) après addition de 1 ml d'une solution à 10% des composés soumis aux essais aux dilutions de	
	1/30	1/60
ester isopropylique de mercaptoacétyl-car. Cl	82,5 $\pm$ 5	44,3 $\pm$ 3
ester isobutylique de 2-mercaptopropionyl-car. Cl	80,4 $\pm$ 7	42,8 $\pm$ 4
ester éthylique de 3-mercaptopropionyl-car. Cl	79,8 $\pm$ 4	39,5 $\pm$ 5
ester isobutylique de 2-mercaptobutyl-car. Cl	95,9 $\pm$ 5	51,2 $\pm$ 3
ester méthylique de 5-mercapto-valéryl-car. Cl	90,2 $\pm$ 6	48,4 $\pm$ 4
acétylcystéine	75,6 $\pm$ 7	23,8 $\pm$ 5

(*) indice d'activité mucolytique.

Effet sur l'activité ciliaire.

On a étudié l'aptitude des composés de formule (I) à agir sur la motilité ciliaire en observant au microscope le mouvement ciliaire d'anneaux de trachée de rats immergés dans des solutions des composés soumis aux essais.

Cette technique permet d'étudier, en relation avec la concentration du composé et la durée de contact, le blocage du mouvement ciliaire provoqué par les composés soumis aux essais, lequel est en relation avec l'évacuation du mucus à partir de l'épithélium ciliaire.

Les substances qui doivent être utilisées à l'état de solution ne doivent pas permettre que ce blocage se produise en moins de 15 min à partir du contact.

Des solutions aqueuses à 2% des composés de formule (I) ont provoqué le blocage du mouvement ciliaire en 18 à 20 min.

Comme on l'a montré par l'expérience, les composés selon l'invention modifient dans une mesure importante les propriétés rhéologiques du crachat. L'examen attentif des résultats obtenus montre une diminution de la densité du crachat aux fortes doses (ou aux faibles dilutions) et aux faibles doses (ou aux fortes dilutions) qui est en permanence supérieure à celle provoquée par l'acétylcystéine. Par contre, aucun des composés n'accroît la sécrétion bronchique et ne bloque le mouvement ciliaire de l'épithélium des préparations d'anneaux de trachée dans des intervalles inférieurs à ceux autorisés.

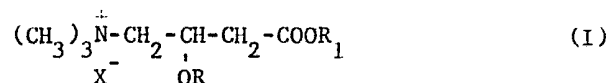
Les composés selon l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des brûlures et des maladies de l'épithélium, pour le traitement des maladies des voies respiratoires et d'une manière générale chaque fois qu'il importe de ramener à la normale l'équilibre cellulaire métabolique d'un épithélium troublé par des facteurs exogènes et endogènes. Aux patients dont l'état le nécessite, on administre une quantité thérapeutique efficace d'un ester de mercaptoacyl-carnitine de formule générale (I) par voie orale ou parentérale.

La dose d'ester de mercaptoacyl-carnitine de formule générale (I) administrée par voie orale ou parentérale se situe en général entre environ 2 et 20 mg/kg de poids corporel/jour, mais on peut administrer des doses plus fortes ou plus faibles sous la surveillance du médecin tenu compte de l'âge, du poids et des conditions générales du patient, et dans un jugement professionnel sain.

Dans la pratique, les esters de mercaptoacyl-carnitine sont administrés par voie orale ou parentérale sous l'une quelconque des formes pharmaceutiques usuelles contenant les excipients, édulcorants, etc. usuels, ces formes étant préparées par des modes opératoires classiques et bien connus des spécialistes en matière de technologie pharmaceutique. Parmi ces formes, on citera des formes d'unité de dosage solides et liquides pour administration par voie orale telles que des comprimés, des capsules, des solutions, des sirops et formes analogues, et des formes injectables, par exemple des solutions stériles pour ampoules et fioles.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Esters de mercaptoacyl-carnitines, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



- 5 dans laquelle :

X^- est un ion halogénure acceptable pour l'usage pharmaceutique ;

R est le radical mercaptoacyle d'un mercaptoacide saturé en $\text{C}_2\text{-C}_{10}$;
et

R_1 est un radical alkyle à chaîne droite ou ramifiée en $\text{C}_1\text{-C}_5$.

- 10 2. Esters selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

X^- représente l'ion chlorure ;

R est choisi parmi les groupes mercaptoacétyle, 2-mercaptopropionyle, 3-mercaptopropionyle, 2-mercaptobutyryle, 4-mercaptobutyryle et
15 5-mercaptovaléryle ; et

R_1 est choisi parmi les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle et isobutyle.

3. Ester selon la revendication 1, pris dans le groupe formé par les suivants :

- 20 ester isopropylique de la mercaptoacétyl-carnitine,
ester isobutylique de la 2-mercaptopropionyl-carnitine,
ester éthylique de la 3-mercaptopropionyl-carnitine,
ester isobutylique de la 2-mercaptobutyryl-carnitine,
ester isobutylique de la 4-mercaptobutyryl-carnitine, et
25 ester méthylique de la 5-mercaptovaléryl-carnitine.

4. A titre de médicaments nouveaux, utiles notamment pour le traitement des maladies des voies respiratoires, des brûlures et des maladies de l'épithélium, et en tant qu'agents mucolytiques, les composés selon la revendication 1.

- 30 5. Compositions thérapeutiques pour l'administration orale ou parentérale, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composé selon la revendication 1 avec un excipient acceptable pour l'usage pharmaceutique.