

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

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

2 559 770

②1 N° d'enregistrement national :

84 02505

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 C 149/23; A 61 K 31/16.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20 février 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
 demande : BOPI « Brevets » n° 34 du 23 août 1985.

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

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF. — FR.

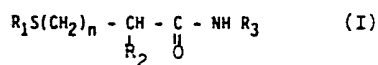
⑦2 Inventeur(s) : Françoise Delevalée et Jean-Paul Vevret.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Jean-Claude Vieillefosse, Roussel-Uclaf.

⑤4 Nouveaux dérivés de N-alkyl- ω -mercaptopropanamide, leurs procédés de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

⑤7 Les composés de formule (I) :



dans laquelle R₁ est H ou $-\overset{\substack{|| \\ O}}{C}-R'1$, R'1 étant un alcoyle

(C₁₋₅) ou un aryle éventuellement substitué par OH, alcoyle (C₁₋₅), alcoxy (C₁₋₅), NO₂, un halogène, n est un nombre entier variant de 1 à 5, R₂ est H, alcoyle (C₁₋₅), un aryle ou un arylalcoyle éventuellement substitués par un alcoyle (C₁₋₅), un alcoxy (C₁₋₅), OH, un halogène, CF₃, R₃ représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 10 atomes de carbone, à la condition que :

i) Lorsque R₁ = H, que n = 1, que R₂ = H, R₃ comporte au moins 4 atomes de carbone;

ii) Lorsque R₁ = $-\overset{\substack{|| \\ O}}{C}-CH_3$, que n = 1, que R₂ = H, R₃ ne soit pas un radical méthyle;

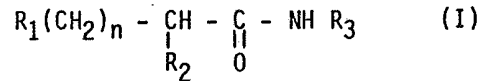
iii) Lorsque R₁ = H, que n = 1, que R₂ = CH₃, R₃ ne soit pas un radical méthyle, lesdits produits de formule (I) étant sous leurs formes racémiques ou optiquement actives; procédés de préparation, application à titre de médicaments, compositions et nouveaux intermédiaires obtenus.

FR 2 559 770 - A1

D

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de N-alkyl ω mercapto propanamide, leurs procédés de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical $\underset{\substack{|| \\ O}}{C}-R'_1$,

R'_1 étant un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué par un radical hydroxy, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical nitro ou un atome d'halogène, n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aryle ou arylalcoyle éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle, R_3 représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 10 atomes de carbone, à la condition que :

- i) lorsque $R_1 = H$, que $n = 1$, que $R_2 = H$, R_3 comporte au moins 4 atomes de carbone,
- ii) lorsque $R_1 = \underset{\substack{|| \\ O}}{C}-CH_3$, que $n = 1$, que $R_2 = H$, R_3 ne soit pas un radical méthyle,

iii) lorsque $R_1 = H$, que $n = 1$, que $R_2 = -CH_3$, R_3 ne soit pas un radical méthyle, lesdits produits de formule (I) étant sous leurs formes racémiques ou optiquement actives.

Il va de soi que les termes "racémiques ou optiquement actifs" ne peuvent désigner que les composés de formule (I) qui comportent au moins un carbone asymétrique.

Lorsque R_1 représente un radical $\underset{\substack{|| \\ O}}{C}-R'_1$, R'_1 est de préférence un radical méthyle ou éthyle.

Lorsque R'_1 est un radical aryle, il s'agit de préférence d'un radical phényle.

Lorsque R'_1 est un radical aryle substitué, il s'agit de préférence d'un radical aryle substitué par un radical choisi dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, les radicaux méthyle ou éthyle, les radicaux méthoxy ou éthoxy, le radical nitro ou un atome de chlore.

n est de préférence égal à 1 ou à 2.

Lorsque R_2 représente un radical alcoyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n-pentyle, isopropyle ou isobutyle.

5 Lorsque R_2 est un radical aryle, il s'agit de préférence d'un radical phényle.

Lorsque R_2 est un radical arylalcoyle, il s'agit de préférence d'un radical benzyle ou phénéthyle.

10 Lorsque R_2 est un radical aryle ou arylalcoyle substitués, il s'agit de préférence d'un radical aryle ou arylalcoyle substitués par un radical méthyle ou éthyle, un radical méthoxy ou éthoxy, un radical hydroxyle, un atome de chlore ou un radical trifluorométhyle.

R_3 est de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tertbutyle, 3-méthyl butyle, 15 n-pentyle, isopentyle, néopentyle, hexyle, 1,3-diméthyl butyle, heptyle, octyle.

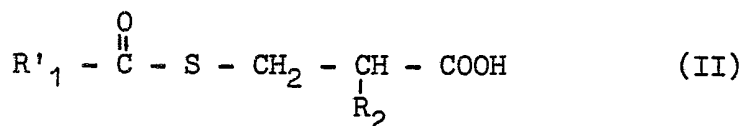
L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I) pour lesquels R_1 est un atome d'hydrogène, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives et ceux pour lesquels R_1 est un radical acétyle, sous 20 leurs formes racémiques ou optiquement actives.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) pour lesquels $n = 1$ et R_2 est un radical benzyle, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives et tout particulièrement ceux pour lesquels R_3 est un radical alcoyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 25 atomes de carbone, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives.

Parmi les composés de l'invention, on peut citer tout particulièrement :

- le N-(1,3-diméthyl butyl)- α -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère A) ;
- 30 - le N-(1,3-diméthyl butyl)- α -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère B) ;
- l' α -(mercaptométhyl)-N-(3-méthyl butyl) benzène propanamide.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les 35 significations données précédemment et dans laquelle $n = 1$, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :



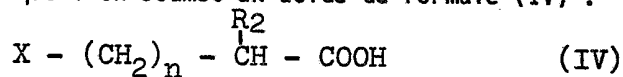
dans laquelle R'_1 et R_2 ont les significations déjà indiquées, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, à l'action d'un produit de formule (III):



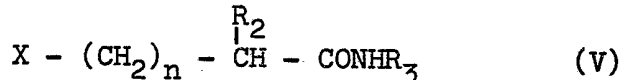
5 dans laquelle R_3 a la signification déjà indiquée, pour en obtenir un produit de formule (I), dans laquelle $R_1 = R'_1 - \underset{\text{O}}{\underset{||}{C}} -$, R'_1 ainsi que

R_2 et R_3 ayant les significations déjà indiquées et dans laquelle $n = 1$, produits de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome
10 d'hydrogène, produits de formule (I) que l'on peut, le cas échéant, dédoubler par des méthodes usuelles.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation des produits de formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données précédemment et dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier
15 de 1 à 5, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (IV) :



20 dans laquelle X est un atome d'halogène et dans laquelle n et R_2 ont les significations données ci-dessus ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, à l'action d'un produit de formule (III) (NH_2-R_3) précédent, pour obtenir un produit de formule (V) :



25 dans laquelle X , n , R_2 et R_3 ont les significations précédentes, que l'on soumet à l'action de l'anion d'un thioacide de formule (VI) :



30 dans laquelle R'_1 conserve sa signification, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle $R_1 = R'_1 - \underset{\text{O}}{\underset{||}{C}} -$, n représente un nombre

entier pouvant varier de 1 à 5, et dans laquelle R'_1 , R_2 et R_3 ont les significations données ci-dessus, produit de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour obtenir un produit de formule (I) dans
35 laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, produits de formule (I) que l'on peut, le cas échéant, dédoubler par des méthodes usuelles.

Dans les conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé ci-dessus décrit est réalisé de la manière suivante :

- Les dérivés fonctionnels des acides de formule (II) et (IV) sont de préférence des chlorures d'acide.
- 40 - Dans le produit de formule (IV), X est de préférence un atome de chlore.

- Les réactions de condensation entre les produits de formule (II) ou (IV) et les produits de formule (III) s'effectuent au sein d'un solvant tel que l'éther éthylique, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide ou d'un solvant chloré, notamment le chlorure de méthylène, mais d'autres solvants
5 tels le 1,1-dichloroéthane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone peuvent aussi être utilisés.

La réaction de condensation entre les produits de formule (II) et les produits de formule (III) s'effectue de préférence à une température se situant entre -10°C et 0°C.

10 - La saponification des produits de formule (I) dans laquelle

$$R_1 = R'_1 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}$$
s'effectue par des moyens usuels, notamment en utilisant un hydroxyde de métal alcalin.

Les diastéréoisomères peuvent être séparés par les méthodes usuelles ;
15 on peut citer par exemple, la chromatographie.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides et les bases, présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils présentent, en particulier, de très intéressantes propriétés inhibitrices de l'enképhalinase et sont doués
20 d'une très bonne activité analgésique.

L'enképhalinase est une dipeptidylcarboxypeptidase qui hydrolyse spécifiquement la méthionine et la leucine enképhaline entre le 3ème et le 4ème acide aminé, libérant ainsi un tripeptide Tyr-Gly-Gly (Swerts, J.P., Perdrisot, R., Patey, G., De La Baume, S. and Schwartz, J.C., Europ. J.
25 Pharmacol., 1979, 57, 279).

L'enképhalinase participe ainsi directement à la dégradation physiologique des enképhalines, ligands naturels endogènes des récepteurs opiacés. Les composés de l'invention, qui retardent la dégradation des enképhalines, stimulent donc les réactions de défense de l'organisme contre
30 la douleur.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus.

La présente invention a tout particulièrement pour objet, à titre de
35 médicaments :

- le N-(1,3-diméthyl butyl)- α -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère A) ;
 - le N-(1,3-diméthyl butyl)- β -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère B) ;
- 40 - l' α -(mercaptométhyl)-N-(3-méthyl butyl) benzène propanamide.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des affections rhumatismales, des douleurs dentaires, des zones et des migraines, ainsi que dans le traitement des maladies inflammatoires, notamment des arthroses, des lumbagos, et aussi à titre de traitement complémentaire dans les états infectieux et fébriles.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, les médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie varie notamment en fonction de la voie d'administration, de l'affection traitée et du sujet en cause.

Par exemple, chez l'adulte, elle peut varier entre 20 mg et 2 g de principe actif, par jour, par voie orale.

Certains des composés de formule (II) et (IV) utilisés comme produits de départ d'un des procédés de l'invention sont décrits et préparés dans le brevet Ondetti et al. US 4 053 651.

Les produits de formule (II) et (IV) non décrits dans ce brevet peuvent être préparés comme indiqués dans ce brevet.

Les composés de formule (V) sont des produits chimiques nouveaux ; l'invention a donc pour objet, ces produits à titre de produits industriels nouveaux, notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la mise en oeuvre du procédé de l'invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois le limiter.

EXEMPLE 1 : N-(1,3-diméthyl butyl)- α -(acétylthio) méthyl/ benzène propanamide (diastéréoisomère A et diastéréoisomère B).

STADE A : chlorure d' α -(acétylthiométhyl) benzène propanoyle.

On dissout 1,21 g d'acide α -benzyl acrylique (produit décrit et préparé selon C. Mannich et Coll. Chem. Ber. 57B, 1116-8 (1924)) dans 0,8 g d'acide thioacétique, garde une heure à température ambiante sous argon, chauffe une heure à 100°C, élimine l'excès d'acide thioacétique sous
5 pression réduite. A l'huile résiduelle, on ajoute sous agitation sous argon et à 0°C, goutte à goutte, 1,8 g de chlorure de thionyle. On garde une nuit à température ambiante, élimine l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite, ajoute 50 cm³ de benzène que l'on élimine ensuite sous pression réduite. Après distillation de l'huile résiduelle, on obtient
10 1,87 g de produit attendu.

Eb. = 150°C (10⁻² Torr).

STADE B : Obtention du mélange des 2 diastéréoisomères.

On introduit goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à 0°C, 6,41 g de chlorure d' α -(acétylthiométhyl) benzène propanoyle préparé comme
15 indiqué au stade A précédent, en solution dans 250 cm³ de chlorure de méthylène, dans 5,06 g de 1,3-diméthylbutylamine en solution, dans 250 cm³ de chlorure de méthylène. On laisse 12 heures à température ambiante, élimine les solvants par distillation sous pression réduite, triture le résidu dans l'éther, et filtre les cristaux de chlorhydrate
20 d'amine formés et lave à l'éther. On lave le filtrat éthéré par de l'acide chlorhydrique 0,1N, du carbonate acide de sodium à 5 % dans l'eau, puis à l'eau, enfin avec une solution saturée en chlorure de sodium, sèche, élimine les solvants sous pression réduite et obtient 8 g de produit racémique attendu auquel on ajoute 8 g de produit racémique obtenu par
25 ailleurs au cours d'un 2ème essai.

STADE C : Séparation des 2 diastéréoisomères.

On sépare par chromatographie sur silice les 2 diastéréoisomères des 16 g de produit racémique obtenu au stade B.

On obtient ainsi 7,5 g de diastéréoisomère le plus polaire
30 (diastéréoisomère A) fondant à 90°C et 6,2 g de diastéréoisomère le moins polaire (diastéréoisomère B) fondant à 110°C.

EXEMPLE 2 : N-(1,3-diméthylbutyl)- α -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère A).

On ajoute, goutte à goutte, sous agitation à -7 °C en 30 minutes,
35 202 cm³ de soude 0,1N à 6,5 g de diastéréoisomère A obtenu à l'exemple 1 en solution dans 350 cm³ de méthanol. On agite 1 heure 30 en laissant revenir la température à 0°C, neutralise à cette température par addition d'acide chlorhydrique 0,1N. On élimine les solvants à une température inférieure à 30°C sous pression réduite, extrait la phase aqueuse au
40 chlorure de méthylène, sèche, élimine les solvants sous pression réduite,

purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant avec du chlorure de méthylène et obtient 4,40 g de produit attendu fondant à 96°C.

5 EXEMPLE 3 : N-(1,3-diméthylbutyl)- α -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère B).

On opère de manière analogue à celle de l'exemple 2, à partir de diastéréoisomère B obtenu à l'exemple 1 et obtient le produit attendu fondant à 86°C.

10 EXEMPLE 4 : α -(acétylthio) méthyl/-N-3(3-méthylbutyl) benzène propanamide.

On additionne, à 0°C en 30 minutes, 6,41 g de chlorure d' α -(acétylthiométhyl) benzène propanoyle préparé comme indiqué au stade A de l'exemple 1 en solution, dans 250 cm³ de chlorure de méthylène, dans 4,36 g de 3-méthylbutylamine en solution, dans 250 cm³ de chlorure de 15 méthylène. On laisse une nuit à température ambiante et chasse les solvants sous pression réduite et obtient 8 g d'une huile que l'on chromatographie sur silice en éluant avec du cyclohexane et de l'acétate d'éthyle (85-15). On obtient 6,8g d'une huile (Rf=0,20) qui se solidifie après 24 heures à 20 température ambiante sous 10⁻² Torr.

20 EXEMPLE 5 : α -(mercaptométhyl)-N-(3-méthylbutyl) benzène propanamide.

On additionne à -10°C en 30 minutes, 221,2 cm³ de soude 0,1N dans 6,8 g de produit obtenu à l'exemple 4 en solution dans 250 cm³ de méthanol. On garde sous agitation 2 heures en laissant revenir la température à 0°C, 25 neutralise à 0°C par de l'acide chlorhydrique 0,1N, évapore le méthanol sous pression réduite (température inférieure à 30°C), extrait au chlorure de méthylène, sèche, élimine les solvants sous pression réduite. Le produit obtenu est chromatographié sur silice en éluant au chlorure de méthylène.

On obtient 3,8 g de produit attendu (Rf=0,18) sous forme d'une huile incolore (F < 50°C) qui après 24 heures à température ambiante sous 10⁻² 30 Torr et 24 heures au congélateur, se solidifie.

EXEMPLE 6

On a préparé des comprimés répondant à la formule :

- composé de l'exemple 3..... 200 mg
- excipient pour un comprimé terminé à..... 350 mg

35 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, stéarate de magnésium, talc).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1) Détermination de la toxicité aigüe.

On a évalué la toxicité des différents composés testés après 40 administration per os chez la souris. On appelle DL₀, la dose maximale ne provoquant aucune mortalité en huit jours.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Produits de l'exemple	DL ₀ en mg/kg
5 2	> 400
3	> 400
5	200

2) Dosage de l'enképhalinase et détermination de l'effet des inhibiteurs.

10 L'activité de l'enképhalinase est déterminée dans une fraction membranaire de striatum de rat.

Les striatum sont prélevés sur glace et homogénéisés en tampon TRIS 0.05M pH 7,4 (20 fois le volume). Après une première centrifugation à 1000 g, la fraction particulaire est obtenue à la suite de deux
15 centrifugations de 10 minutes à 20 000 g. Le culot est ensuite resuspendu en tampon TRIS et conservé à 4°C. Le dosage des protéines est effectué selon la méthode au bleu de Comassie.

Après une préincubation de 15 minutes à 25°C, une aliquote de protéines est incubée pendant 15 minutes à 25°C en présence de 20 nanomoles de
20 leucine-enképhaline tritiée (sur le premier acide aminé) préalablement purifiée d'1 mM de puromycine et du produit à tester en tampon TRIS. La réaction d'hydrolyse est stoppée par addition d'acide chlorhydrique 0,2N et l'incubat subit une déprotéinisation par la chaleur (15 minutes à 95°C). Dans ces conditions, la cinétique de la réaction est linéaire.

25 Les métabolites tritiés obtenus par hydrolyse sont séparés de l'enképhaline par chromatographie sur colonne de porapak Q : ils sont élués en tampon TRIS tandis que l'enképhaline est retenue sur la colonne et recueillie ensuite en phase éthanolique.

L'activité des différents produits est exprimée en concentrations
30 inhibitrices 50 %.

Résultats

Produit de l'exemple	Inhibition de l'enképhalinase CI50 en 10 ⁻⁶ M
35 2	0,1
3	0,1
5	0,1

3) Test d'analgésie sur tissus inflammés.

(variante de la technique de Randall et Selitto).

La technique consiste à rechercher l'effet analgésique chez le rat dont le seuil de sensibilité à la douleur a été abaissé par une inflammation.

5 Cette dernière est obtenue par injection de carraghénine (0,25 mg/patte) sous l'aponévrose plantaire d'une patte postérieure. La douleur est provoquée par pression mécanique appliquée sur la face dorsale de la patte et augmentée régulièrement au moyen d'un analgésimètre.

Le seuil douloureux est apprécié par la pression nécessaire pour
10 déclencher une réaction de retrait de la patte ou une réaction de vocalisation de l'animal.

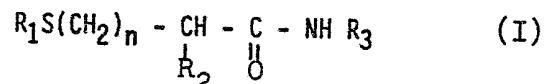
Les produits sont administrés par voie buccale 4 heures après l'injection de l'irritant et les mesures du seuil douloureux sont effectuées immédiatement avant l'injection de l'irritant puis une heure
15 après le traitement (Randall, L.O. and Selitto, J.J. "A method for measurement of analgesics on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 111, 409.)

Résultats

20	Produit de l'exemple	DA en mg/kg/per os
	3	4

REVENDEICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical $\underset{\substack{|| \\ O}}{-C-R'_1}$,

5

R'_1 étant un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical aryle éventuellement substitué par un radical hydroxy, un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, le radical nitro ou un atome d'halogène, n

10 représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical aryle ou arylalcoyle éventuellement substitués par un radical alcoyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un atome

15 d'halogène, un radical trifluorométhyle, R_3 représente un radical alcoyle linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 10 atomes de carbone, à la condition que :

i) lorsque $R_1 = H$, que $n = 1$, que $R_2 = H$, R_3 comporte au moins 4 atomes de carbone,

20 ii) lorsque $R_1 = \underset{\substack{|| \\ O}}{-C-CH_3}$, que $n = 1$, que $R_2 = H$, R_3 ne soit pas un radical méthyle,

iii) lorsque $R_1 = H$, que $n = 1$, que $R_2 = -CH_3$, R_3 ne soit pas un radical méthyle, lesdits produits de formule (I) étant sous leurs formes

25 racémiques ou optiquement actives.

2) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, pour lesquels R_1 est un atome d'hydrogène, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives.

3) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, pour

30 lesquels R_1 est un radical acétyle, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives.

4) Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour lesquels $n = 1$ et R_2 est un radical benzyle, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives.

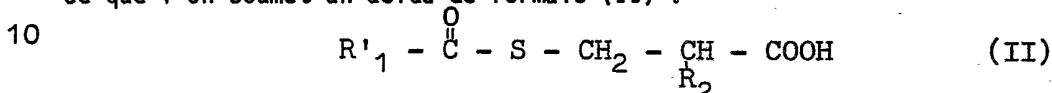
35 5) Les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, pour lesquels R_3 est un radical alcoyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, sous leurs formes racémiques ou optiquement actives.

6) le N-(1,3-diméthyl butyl)- α -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère A).

7) le N-(1,3-diméthyl butyl)- α -(mercaptométhyl) benzène propanamide (diastéréoisomère B).

5) 8) 1' α (mercaptométhyl)-N-(3-méthyl butyl) benzène propanamide.

9) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données précédemment et dans laquelle $n = 1$, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :



dans laquelle R'_1 et R_2 ont les significations déjà indiquées, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, à l'action d'un produit de formule (III):



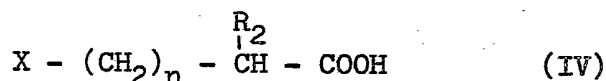
15) dans laquelle R_3 a la signification déjà indiquée, pour en obtenir un produit de formule (I), dans laquelle $R_1 = R'_1 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$, R'_1 ainsi que

R_2 et R_3 ayant les significations déjà indiquées et dans laquelle $n = 1$, produits de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour

20) obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, produits de formule (I) que l'on peut, le cas échéant, dédoubler par des méthodes usuelles.

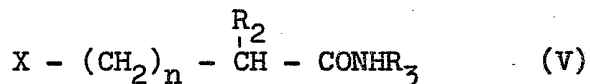
10) Procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie à la revendication 1, formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les

25) significations données précédemment et dans laquelle n représente un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (IV) :



dans laquelle X est un atome d'halogène et dans laquelle n et R_2 ont les

30) significations données ci-dessus ou un dérivé fonctionnel de celui-ci, à l'action d'un produit de formule (III) ($\text{NH}_2\text{-R}_3$) précédent, pour obtenir un produit de formule (V) :



35) dans laquelle X, n , R_2 et R_3 ont les significations précédentes, que l'on soumet à l'action de l'anion d'un thioacide de formule (VI) :



dans laquelle R'_1 conserve sa signification, pour obtenir un produit de

40) formule (I) dans laquelle $R_1 = R'_1 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} -$, n représente un nombre

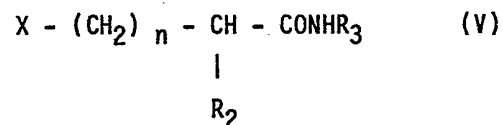
entier pouvant varier de 1 à 5, et dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les significations données ci-dessus, produit de formule (I) que l'on saponifie, le cas échéant, pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, produits de formule (I) que l'on peut, le cas échéant, dédoubler par des méthodes usuelles.

11) A titre de médicaments, les produits de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

12) A titre de médicaments, les produits tels que définis par la revendication 6, 7 ou 8.

13) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis par la revendication 11 ou 12.

14) A titre de produits intermédiaires nécessaires pour la mise en oeuvre du procédé de préparation de la revendication 10, les produits de formule (V) :



dans laquelle X est un atome d'halogène, n un nombre entier pouvant varier de 1 à 5, et dans laquelle R_2 et R_3 ont les significations indiquées à la revendication I.