

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 692**

51 Int. Cl.:

C07C 323/30 (2006.01)

A61K 31/145 (2006.01)

A61P 11/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2020** **PCT/CN2020/099664**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2021** **WO21082501**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2020** **E 20882148 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 4053103**

54 Título: **Compuesto expectorante y procedimiento de preparación y uso del mismo**

30 Prioridad:

31.10.2019 CN 201911055630

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.05.2025

73 Titular/es:

HC SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.00%)
2003, Building D, Phase II, Wealth Center Hi-tech
Zone
Xi'an, Shaanxi 710075, CN

72 Inventor/es:

YANG, CHENG;
QI, SUMIN;
ZHANG, QIYUAN;
LI, DONGXING;
CHEN, TIESHAN y
ZHAO, XIAODAN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 021 692 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto expectorante y procedimiento de preparación y uso del mismo

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a un medicamento expectorante y a su procedimiento de preparación, concretamente al compuesto de fórmula I y II o a su sal farmacéuticamente aceptable y al uso de la composición farmacéutica en la expectoración.

10 **Antecedentes**

La expectoración es un síntoma común de las enfermedades respiratorias. El aumento de esputo puede estimular la mucosa respiratoria y causar tos. La obstrucción de los bronquiolos no solo puede causar asma, sino también infecciones secundarias, lo que daña aún más las vías respiratorias y agrava la tos, la expectoración y el asma. En casos severos, puede producirse supresión respiratoria o asfixia. La secreción excesiva de moco puede causar disfunción del aclaramiento mucociliar y daño a la función de defensa local, lo que resulta en una infección incontrolable y agravamiento de la obstrucción de las vías respiratorias, lo que afecta directamente la progresión de la enfermedad y las sensaciones subjetivas de los pacientes. Por lo tanto, el uso de expectorantes para promover el flujo de las secreciones de las vías respiratorias lo antes posible es una medida auxiliar importante para el tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias.

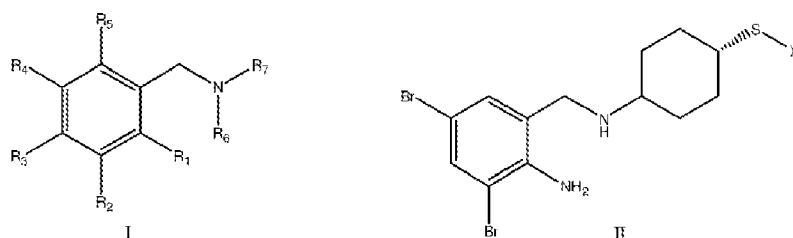
La Solicitud de Patente China CN 101 544 572 A divulga un derivado de ambroxol y un procedimiento para su preparación. Este derivado puede utilizarse en tratamientos médicos. Otra Solicitud de Patente China CN 105 693 764 A divulga un derivado de ambroxol, un procedimiento de preparación del mismo y este derivado de ambroxol en fármacos para la eliminación de flemas.

Los expectorantes son una clase de fármacos que pueden diluir el esputo, reducir su viscosidad para facilitar la expectoración del esputo o pueden acelerar el movimiento mucociliar en el tracto respiratorio y mejorar la función del transporte del esputo. Los expectorantes promueven la descarga de la flema acumulada en el lumen del tracto respiratorio, reducen la irritación de la mucosa respiratoria, desempeñan el papel de antitusivo y asmático indirectamente, y también ayudan a controlar las infecciones secundarias. Los fármacos expectorantes desempeñan el papel de promover el flujo de flema en los siguientes aspectos: (1) mejoran las propiedades físicas y químicas del esputo y reducen la viscosidad; (2) restauran la estructura normal de la capa de moco epitelial de las vías respiratorias y la función de aclaramiento ciliar; (3) inhiben la producción y secreción de mucina y reducen la producción de moco de alta viscosidad; (4) promueven la despolimerización del ADN en el esputo purulento; (5) resisten la inflamación y reducen la producción de ADN. De acuerdo con el efecto principal del fármaco, los expectorantes se dividen en fármacos que promueven la secreción mucosa (expectorantes para náuseas y expectorantes irritantes) y mucolíticos. Actualmente, los expectorantes químicos clínicamente representativos incluyen cloruro de amonio, acetilcisteína, ambroxol, erdosteína, etc. Sin embargo, todos los fármacos de uso común mencionados presentan ciertas reacciones adversas, por lo que es necesario desarrollar un nuevo expectorante que sea seguro y eficaz.

45 **Sumario**

La presente divulgación se refiere a los compuestos representados por la fórmula I y la fórmula II y sus sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, así como a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principio activo, y al uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas en expectorantes. En la presente divulgación, al introducir el grupo sulfhidrido de la acetilcisteína del compuesto en ambroxol o una estructura similar, los inventores descubrieron sorprendentemente que el efecto terapéutico del expectorante es significativamente mejor que el del expectorante existente. Los compuestos de la presente divulgación presentan mayor seguridad y un efecto terapéutico mejorado.

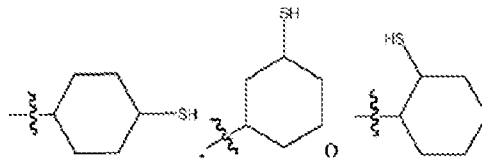
Por lo tanto, el primer aspecto de la presente divulgación proporciona compuestos representados por la fórmula I y la fórmula II, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que en el compuesto representado por la fórmula I:

R₁ representa H, F, Cl, Br o NH₂; R₂ representa H, F, Cl o Br; R₃ representa H, F, Cl, Br o NH₂; R₄ representa H, F, Cl o Br; R₅ representa H, F, Cl o Br; R₆ representa H o CH₃; R₇ representa

5

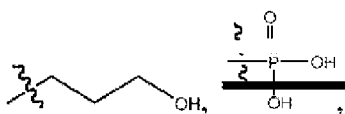


en la que R₇ no es el segundo resto químico si R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son todos H, y el compuesto representado por la fórmula I no es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10

y en la que en el compuesto representado por la fórmula II:

X representa



15

sales de aminoácidos (tales como L-alanina, L-valina, etc.).

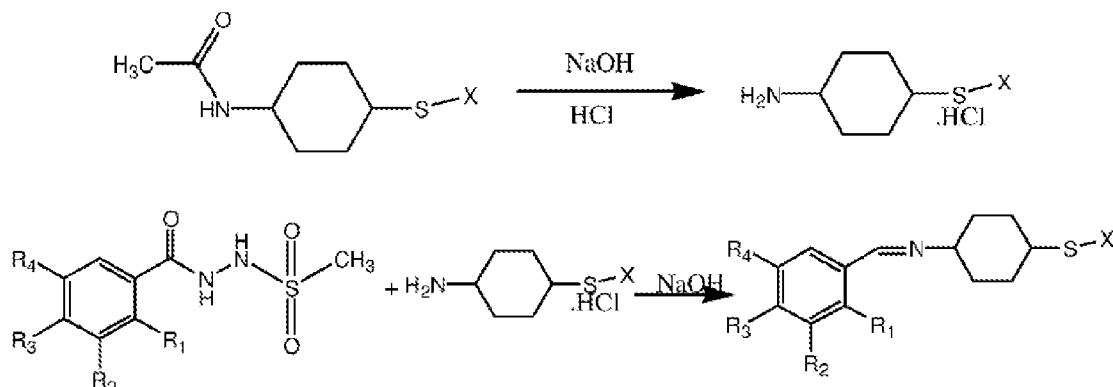
Preferentemente, la presente divulgación proporciona compuestos representados por la fórmula I y la fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el compuesto se selecciona de los compuestos representados por las siguientes fórmulas:

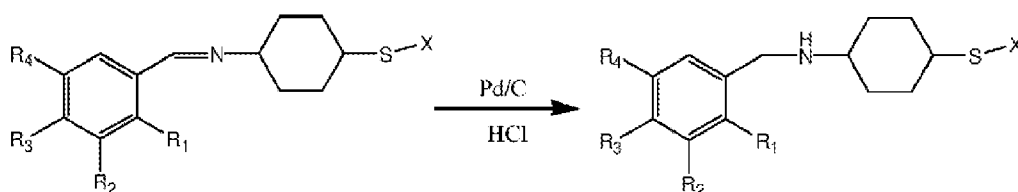
20

- I1: *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
- I2: *trans*-3-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
- I3: *cis*-3-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
- I4: *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
- I5: *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
- I6: *cis*-3-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
- I7: *trans*-2-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
- I8: *cis*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
- I9: *cis*-3-[(4-amino-2-cloro-bencil)amino]-ciclohexanotiol
- I10: *cis*-3-[(2-amino-5-bromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
- I11: *cis*-3-[(2-amino-4-cloro-bencil)amino]-ciclohexanotiol
- I12: *trans*-4-[(2-amino-6-cloro-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
- I13: *trans*-3-[4-(2-amino-3,5-dibromo-bencilamino)-ciclohexilsulfanil]-propano-1-ol

35

Además, en la presente memoria descriptiva se describe un procedimiento para la preparación de los compuestos representados por la fórmula I y la fórmula II, que se preparan a través de las siguientes etapas:





El segundo aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto representado por la fórmula I y la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

El tercer aspecto de la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula I y fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos, y al uso de compuestos de fórmula I y fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los mismos como principio activo en la composición farmacéutica como expectorante.

Los compuestos representados por la fórmula I y la fórmula II pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos tales como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y similares. La selección y preparación de sales apropiadas son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente divulgación, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse solos o en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden formularse en diversas formas de dosificación adecuadas de acuerdo con la vía de administración. Se emplean uno o más portadores fisiológicamente aceptables, incluyendo excipientes y auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones de uso farmacéutico. Las formulaciones adecuadas dependen de la vía de administración elegida y pueden prepararse de conformidad con los conocimientos generales de la técnica.

La vía de administración puede ser oral, parenteral o tópica, preferentemente oral, inhalación en aerosol e inyección. Las preparaciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía oral incluyen líquidos orales, gránulos o comprimidos, y similares. Los expertos en la técnica comprenderán que los compuestos de la presente divulgación pueden utilizarse con un sistema de administración de fármacos (DDS) adecuado para producir efectos más favorables.

Descripción detallada de las realizaciones

Los siguientes ejemplos facilitan la comprensión integral de la presente divulgación, sin embargo, no limitan la presente divulgación de ninguna manera.

Ejemplo 1

Preparación de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol

A un matraz de reacción de 500 ml se añadieron 40 g de *trans*-4-acetamidociclohexanol, 40 g de hidróxido de potasio y 350 ml de agua. El matraz se colocó en un baño de aceite y se calentó a reflujo durante 10 horas. Al finalizar la reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml x 3); las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre carbonato de sodio anhidro y se filtraron. Se añadió cloruro de hidrógeno al filtrado y, al no producirse más sólidos, se enfrió a 0 °C, se agitó y cristalizó durante 10 horas y se filtró para obtener 38 g de clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol.

Ejemplo 2

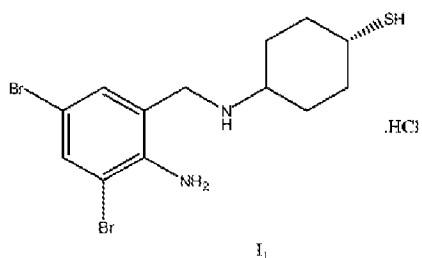
Preparación de *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencilideno)amino]-ciclohexanol

A una botella de tres bocas de 1000 ml se añadieron clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (50 g), hidróxido de sodio (13 g), carbonato de potasio (18 g) y éter monometílico de etilenglicol (400 ml), y la botella se colocó en un baño de aceite y se calentó a 120 °C. Se añadió N-(2-amino-3,5-dibromo-benzoil)-N-metanosulfonil hidrazida (78 g) en 4 tandas. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y, a continuación, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (400 ml) y se agitó para la cristalización. Los cristales se filtraron para proporcionar 132 g de *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencilideno)amino]-ciclohexanol.

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol (**I1**)

- 5 A un reactor de hidrogenación se añadieron *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencilideno)amino]-ciclohexanotiol (100 g) y ácido acético glacial 300 ml, 5 % en peso pd/C 1,0 g. La hidrogenación se llevó a cabo durante 8 h a 0,2 MPa, 60 °C. Al finalizar la reacción, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 400 ml de acetona; a continuación, se añadieron gota a gota 10 ml de ácido clorhídrico. La temperatura se redujo a 0 °C y se cristalizó durante 4 h, los cristales se filtraron y secaron para proporcionar clorhidrato de *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol (**I1**).



Ejemplos 4-5

- 15 Las operaciones se hicieron referencia a los Ejemplos 1, 2 y 3, excepto que el clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanotiol se reemplaza con clorhidrato de 3- amino ciclohexanotiol para dar el siguiente compuesto de fórmula I.

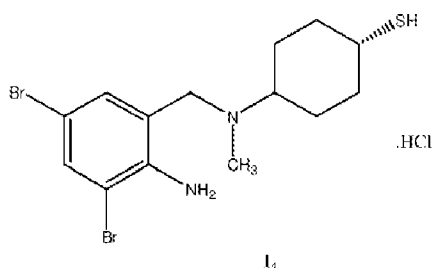
Ejemplo	clorhidrato de 3-aminociclohexanotiol	Producto
4	clorhidrato de <i>trans</i> -3-aminociclohexanotiol	I2
5	clorhidrato de <i>cis</i> -3-aminociclohexanotiol	I3

20

Ejemplo 6

Preparación de clorhidrato de *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metil-amino]-ciclohexanotiol (**I4**)

- 25 Las operaciones se hicieron referencia a los Ejemplos 1, 2 y 3, excepto que el clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanotiol se reemplaza con clorhidrato de 4-metilamino-ciclohexanotiol para obtener el compuesto I6.



Ejemplos 7-10

- 30 Las operaciones se hicieron referencia al Ejemplo 6, excepto que el clorhidrato de 4-metilamino-ciclohexanotiol se reemplazó con metilamino-ciclohexanotioles que tenían diferentes posiciones de grupo -SH e isómeros para dar el compuesto de fórmula I a continuación.

35

Ejemplo	4-metilamino-ciclohexanotiol	Producto
7	<i>trans</i> -3-metilamino-ciclohexanotiol	I5
8	<i>cis</i> -3-metilamino-ciclohexanotiol	I6
9	<i>trans</i> -2-metilamino-ciclohexanotiol	I7
10	<i>cis</i> -2-metilamino-ciclohexanotiol	I8

Ejemplo 11Preparación de *cis*-3-(4-amino-2-cloro-bencilamino)-ciclohexanotiol (I9)

- 5 Se disolvieron 10 gramos de clorhidrato de *cis*-3-(2-cloro-4-nitro-bencilamino)-ciclohexanotiol en 150 ml de etanol y 20 ml de agua. La solución resultante se mezcló con 0,2 g de paladio sobre carbono y se llevó a cabo hidrogenación a temperatura ambiente para reducir la mezcla resultante. Tras la absorción de hidrógeno, el paladio sobre carbono se eliminó por filtración y se añadió una pequeña cantidad de éter al filtrado para precipitar un sólido, y los sólidos se recogieron y se recrystalizaron en etanol para obtener el compuesto (I9).

10

Ejemplo 12Preparación de *cis*-3-(2-amino-5-bromo-bencilamino)-ciclohexanotiol (I10)

- 15 Se añadieron 30 gramos de hidruro de litio y aluminio a 3 litros de tetrahidrofurano anhidro, y la mezcla se añadió gota a gota a una solución de 100 g de *cis*-2-amino-4-cloro-N-(3-mercapto-ciclohexil)-benzamida en tetrahidrofurano anhidro. Tras filtrar toda la mezcla, la mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación durante 24 horas. A continuación, se añadieron acetato de etilo e hidróxido de sodio 5 N para neutralizar el hidruro de litio y aluminio sin reaccionar. Se filtró y el filtrado se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (I10).

20

Ejemplos 13-14

- 25 Las operaciones se refirieron al Ejemplo 12, la diferencia fue que se redujeron diferentes compuestos de benzamida para producir los siguientes compuestos de fórmula I.

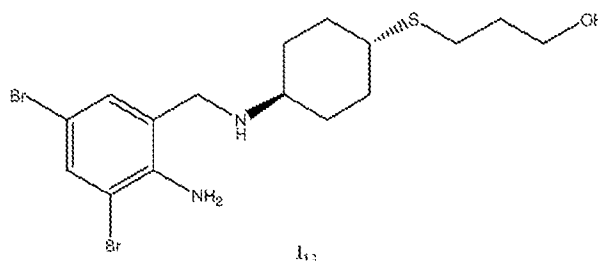
Ejemplo	benzamida	Producto
13	<i>cis</i> -2-amino-4-cloro-N-(3-mercapto-ciclohexil)-benzamida	I11
14	<i>trans</i> -2-amino-6-cloro-N-(4-mercapto-ciclohexil)-benzamida	I12

Ejemplo 15

- 30 Preparación de *trans* 3-[4-(2-amino-3,5-dibromo-bencilamino)-ciclohexilsulfanil]-propan-1-ol (I13)

- Se añadió el Compuesto I1 (24,55 g, 0,057 mol) a 100 ml de agua, se agitó para disolver todos los sólidos y se añadieron sucesivamente, bajo agitación, 12,40 g (0,172 mol) de alcohol alílico, 1 g (0,0037 mol) de K₂S₂O₈ y 0,38 g (0,0037 mol) de NaHSO₃. La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 8 horas. Tras completar la reacción, se destiló el agua y el exceso de alcohol alílico, se añadieron 200 ml de etanol absoluto, se agitó para precipitar un sólido y se purificaron los sólidos para obtener el compuesto I13.

35

**Ejemplo 16**Prueba farmacodinámica *in vivo*: prueba expectorante en ratones mediante el procedimiento del rojo fenol

- 45 En este ejemplo, se probó la eficacia *in vivo* de los Compuestos I1, I4, I13 de la presente divulgación y compuestos conocidos.

- Noventa ratones sanos se asignaron aleatoriamente en 9 grupos, y la agrupación específica se muestra en la Tabla 2. A los ratones del grupo de control positivo se les administró cloruro de amonio medicinal y clorhidrato de ambroxol por vía oral, a los ratones del grupo de control normal se les administró solución salina normal en la misma cantidad y a los ratones de los otros grupos se les administraron los fármacos correspondientes por sonda. A los ratones se les administró por sonda una vez por la mañana y por la tarde (excluyendo cloruro de amonio) 2 días antes del experimento. Después de 1 hora de administración intragástrica en la mañana del

50

experimento, a los ratones se les inyectó intraperitonealmente 0,5 ml de rojo fenol y se sacrificaron 0,5 horas después. Se despegó el tejido que rodeaba los órganos y se cortó una sección de la tráquea desde el cartílago tiroides hasta la rama de la tráquea y se colocó en un tubo de ensayo que contenía 2 ml de solución salina normal. El tubo se agitó durante 30 minutos, se descartó la tráquea y se añadieron 0,2 ml de hidróxido de sodio (1 mol/l) a cada solución de muestra. El valor de OD se midió con un espectrofotómetro UV-visible a una longitud de onda de 546 nm, y los valores de absorbancia se convirtieron en el contenido de rojo fenol de acuerdo con la curva estándar de rojo fenol.

Grupo	n	Dosis / (ml/kg)	Excreción traqueal de rojo fenol (mg/l)
Grupo normal	10	/	0,250 ± 0,305
Grupo de cloruro de amonio	10	1,0	0,875 ± 0,208 ΔΔ **
Grupo de ambroxol	10	2,0	1,418 ± 0,352 ΔΔ **
Acetilcisteína	10	2,0	1,532 ± 0,247 ΔΔ **
Grupo de dosis alta I1	10	2,0	1,610 ± 0,284 ΔΔ **
Grupo de dosis baja I1	10	0,5	1,225 ± 0,337 ΔΔ **
Grupo de dosis alta I4	10	2,0	1,273 ± 0,275 ΔΔ **
Grupo de dosis baja I4	10	0,5	1,083 ± 0,312 ΔΔ **
Grupo de dosis alta I13	10	2,0	1,826 ± 0,334 ΔΔ **
Grupo de dosis baja I13	10	0,5	1,452 ± 0,351 ΔΔ **

Nota: ΔΔ P < 0,01 en comparación con el grupo normal; * P < 0,05 en comparación con el grupo de solución oral de ambroxol; ** P < 0,01; ✕ P < 0,05; ✕ ✕ P < 0,05 en comparación con el grupo de cloruro de amonio.

- Los datos se procesaron mediante el software estadístico médico PEMS. Los resultados mostraron que cada grupo de medicación promovió significativamente la secreción de rojo fenol en el segmento traqueal de los ratones. El grupo de ambroxol y la dosis alta de los compuestos I1 e I13 tuvieron el mejor efecto, y el compuesto I13 tuvo el efecto más fuerte. El efecto producido por cada dosis fue significativamente mejor que el del cloruro de amonio y el ambroxol, entre los cuales el compuesto I13 tuvo el efecto expectorante más significativo. Se sugiere que el efecto expectorante del compuesto I13 se potencia con el aumento de la dosis, y existe una relación dosis-efecto relativamente obvia, y el compuesto I13 tiene un efecto mejor que el compuesto I1.

Ejemplo 17

- Prueba de toxicidad aguda del compuesto de la presente divulgación a ratones administrado por vía intravenosa.

A fin de probar la toxicidad aguda de los compuestos de la presente divulgación y compuestos comparativos, se realizaron los siguientes experimentos.

- Los compuestos de la presente divulgación se disolvieron en agua y se administraron a 5 ratones ICR (ratones machos de 5 semanas de edad, con un peso de 20 g ± 2 g). Se administró por vía intravenosa para determinar la dosis letal media (LD50, mg/kg). Se utilizó clorhidrato de ambroxol como control. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Compuesto	dosis letal mediana (LD50, mg/kg)
Clorhidrato de ambroxol	268
Compuesto I1	453
Compuesto I4	523
Compuesto I13	507

- Los resultados de las pruebas muestran que los valores de LD50 para los compuestos I1, I4 e I13 son mucho más altos que los del clorhidrato de ambroxol, lo que sugiere que la seguridad de los compuestos de la presente divulgación es mejor que la del clorhidrato de ambroxol.

- Fórmula utilizada en los Ejemplos: Preparación de composición farmacéutica
1. Preparación del polvo

Compuesto del Ejemplo 3	2 g
Lactosa	1 g

Se mezclaron los materiales anteriores y la mezcla se vertió en un paquete sellado para preparar un polvo.

2. Preparación de comprimidos

5	Compuesto del Ejemplo 4	500 g
	Almidón de maíz	100 g
	Lactosa	100 g
	Estearato de magnesio	2 g

Los materiales anteriores se mezclaron y luego la mezcla se comprimió en comprimidos mediante procedimientos conocidos.

3. Preparación de cápsulas

15	Compuesto del Ejemplo 11	500 g
	Almidón de maíz	100 g
	Lactosa	100 g
	Estearato de magnesio	2 g

Las cápsulas se prepararon mezclando los materiales anteriores y llenando la mezcla en cápsulas de gelatina mediante procedimientos conocidos.

4. Preparación de inyecciones

25	Compuesto del Ejemplo 13	20 g
	Ajustador de pH para mantener el pH entre	4,0 - 9,0
	Glucosa	excipiente
	Agua	disolvente

El compuesto del Ejemplo 13 y la glucosa se disolvieron en agua, el pH se ajustó a 4,0-9,0 con un ajustador de pH y la solución se liofilizó en un horno de liofilización. Tras el secado, se taponaron los viales.

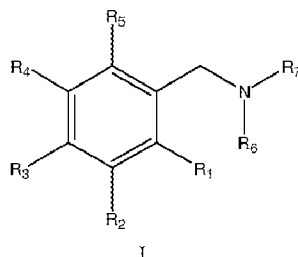
5. Preparación de inhalantes

30	Compuesto del Ejemplo 13	15 g
	Ajustador de pH para mantener el pH entre	4,0 - 9,0
	Cloruro de sodio 15 g	agente de ajuste isoosmótico
35	Agua	2000 ml

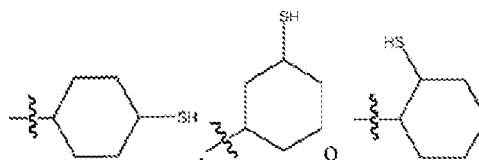
El compuesto del Ejemplo 13 y cloruro de sodio se disolvieron en agua, el pH se ajustó a 4,0-9,0 con un ajustador de pH (ácido clorhídrico o hidróxido de sodio), la solución se llenó en viales y se tapó, y los viales se esterilizaron a 121 °C durante 12 minutos en un autoclave para obtener los inhalantes.

REIVINDICACIONES

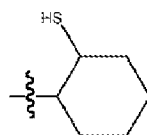
1. Un compuesto representado por la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo;



en la que R₁ representa H, F, Cl, Br o NH₂; R₂ representa H, F, Cl o Br; R₃ representa H, F, Cl, Br o NH₂; R₄ representa H, F, Cl o Br; R₅ representa H, F, Cl o Br; R₆ representa H o CH₃; y R₇ representa



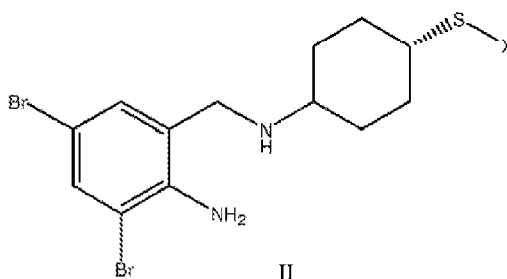
en la que R₇ no es



si:

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son todos H, y el compuesto representado por la fórmula I no es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto representado por la fórmula II, una sal farmacéuticamente aceptable o un tautómero del mismo;



en la que X representa



o sales de aminoácidos de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

I1: *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
 I2: *trans*-3-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
 I3: *cis*-3-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
 I4: *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
 I5: *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
 I6: *cis*-3-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
 I7: *trans*-2-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
 I8: *cis*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
 I9: *cis*-3-[(4-amino-2-cloro-bencil)amino]-ciclohexanotiol
 I10: *cis*-3-[(2-amino-5-bromo-bencil)amino]-ciclohexanotiol
 I11: *cis*-3-[(2-amino-4-cloro-bencil)amino]-ciclohexanotiol
 I12: *trans*-4-[(2-amino-6-cloro-bencil)-metilamino]-ciclohexanotiol
 I13: *trans*-3-[4-(2-amino-3,5-dibromo-bencilamino)-ciclohexilsulfanil]-propano-1-ol.

- 15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto representado por la fórmula I es una base orgánica capaz de formar una sal hidrosoluble al reaccionar con uno o dos equivalentes molares de un ácido orgánico o inorgánico, y la sal hidrosoluble se obtiene mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, disolviendo el ácido deseado, añadiendo el ácido en etanol u otro disolvente adecuado y neutralizando la solución resultante con una cantidad igual de una base libre, y viceversa.
- 20 5. El compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato o una sal de sulfato.
- 25 6. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula I o la fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 7. Un compuesto representado por la fórmula I o la fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como expectorante.