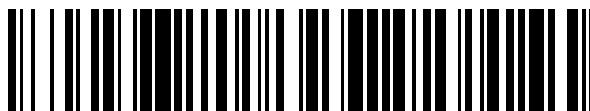


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 455**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2005 E 05707824 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 1716141**

54 Título: **Derivados de benzopirano, método de producción y uso de los mismos**

30 Prioridad:

03.02.2004 EP 04075293

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

15.03.2016

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE LIÈGE (50.0%)
Interface Entreprises-Université Avenue Pré-Aily
4
4031 Angleur, BE y
UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES (50.0%)

72 Inventor/es:

SEBILLE, SOPHIE;
PIROTTE, BERNARD;
BOVERIE, STÉPHANE;
DE TULLIO, PASCAL;
LEBRUN, PHILIPPE y
ANTOINE, MARIE-HÉLÈNE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 563 455 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

Derivados de benzopirano, método de producción y uso de los mismos

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzopirano, a su método de producción, a una composición que comprende los derivados y a su uso.

10 Los canales de potasio sensibles a ATP (canales de K_{ATP}) tienen un interés particular. Dichos canales se encuentran en varios tipos celulares incluidas las células endocrinas, células de músculo esquelético y músculo liso, células cardiacas y neuronas centrales. Los canales de K_{ATP} están involucrados en muchos procesos fisiológicos tales como la secreción de hormonas, la actividad contráctil de las células de músculo liso, la protección del miocardio y la liberación de neurotransmisores. Se sabe que varios compuestos activan los canales de K_{ATP} y se han denominado "compuestos de apertura de los canales de potasio" (PCO). Se sabe que los compuestos de apertura de los canales de potasio son capaces de relajar el músculo liso vascular y por tanto se han usado para el tratamiento de la hipertensión. Es bien sabido que la actividad vasorrelajante de los PCO de benzopirano, tales como la cromakalima (Figura 1), se debe en parte a la presencia de un grupo OH en posición 3 del heterociclo.

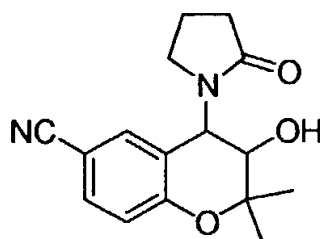


Figura 1

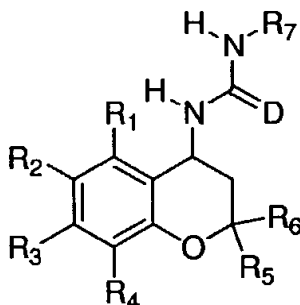
20 Por otra parte, la cromakalima es muy poco activa como inhibidor de la secreción de insulina, lo que refleja una mala actividad como PCO sobre los canales de K_{ATP} pancreáticos.

25 De hecho, los documentos EP 0480257 y EP 0489404 desvelan el uso de un activador de los canales de potasio, en particular la cromakalima, para procedimientos de cirugía cardíaca o para la reducción o prevención del deterioro de la función cardíaca, respectivamente.

30 Además, Atwal en Journal of Medicinal Chemistry 1993 36(4), enseña el uso de compuestos de apertura de los canales de potasio sensibles a ATP, en particular la cromakalima, como agente antihipertensivo. En Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38(11) Atwal informa de un mejor efecto anti-isquémico cardiosselectivo de las benzopiranicilguanidinas en comparación con la cromakalima. Todos esos documentos subrayan el uso de benzopiranos como compuestos de apertura de los canales de potasio para la protección de miocardio.

35 Ahora hemos descubierto nuevos derivados de benzopiranos sin grupo OH en posición 3 del anillo de benzopirano, pero que llevan un grupo arilurea o ariltiurea en posición 4, útiles como activadores de los canales de potasio que producen actividad relajante sobre las células del músculo liso y sorprendentemente también son activos sobre el tejido endocrino pancreático como inhibidores de la secreción de insulina.

40 De acuerdo con la presente invención se proporciona nuevos derivados de benzopirano que tienen la fórmula general (I)



(I)

en la que:

D representa S u O;

R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,
 5 alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, amino, ciano, cianometilo, perhalometilo, monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆,
 sulfamoilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, R₈-ariltio, R₈-
 arilsulfino, R₈-arilsulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆, carbamoilo, carbamoilmetilo,
 10 monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆-carbonilo, monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆-tiocarbonilo, ureido, monoalquil- o
 dialquilamino C₁₋₆-carbonilamino, tioureido, monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆-tiocarbonilamino, monoalquil- o
 dialquilamino C₁₋₆-sulfonilo, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₆, acilo, R₈-arilo, R₈-aril-alquilo C₁₋₆, R₈-ariloxi;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o, R₅ y R₆ tomados junto con el átomo de
 carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;

R₇ es fenilo mono- o polisustituido con R₁ con la excepción de R₇ que representa C₆H₅ o

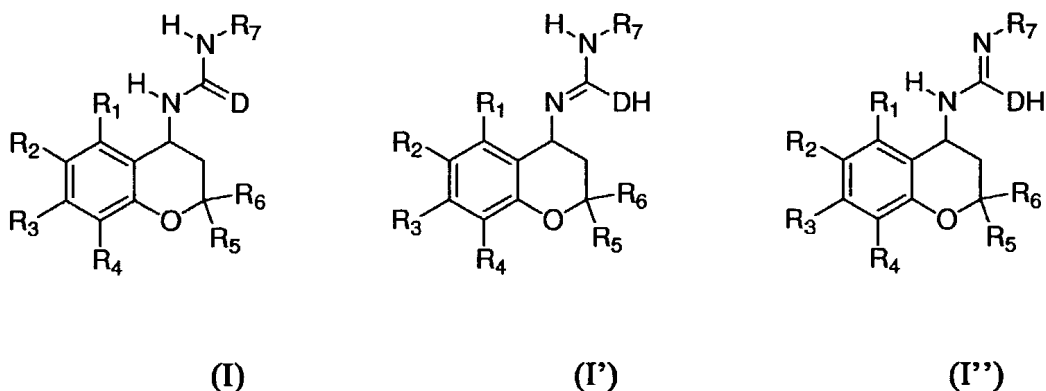
R₇ es 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con R₁ o

15 R₇ es 2- o 3-tienilo opcionalmente mono- o polisustituido con R₁;

R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, amino, ciano, cianometilo,
 perhalometilo;

Dentro de su ámbito la invención incluye todos los isómeros ópticos de los derivados de benzopirano de fórmula (I),
 20 algunos de los cuales son ópticamente activos, y también sus mezclas que incluyen mezclas racémicas.

El ámbito de la invención también incluye todas las formas polimórficas y todas las formas tautoméricas de los
 derivados de benzopirano de fórmula (I) tales como las siguientes estructuras tautoméricas.



Las sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente
 25 aceptables, o sales de amonio opcionalmente alquiladas, tales como tales como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico,
 fosfórico, sulfúrico, trifluoroacético, tricloroacético, oxálico, maleico, pirúvico, malónico, succínico, cítrico, tartárico,
 30 fumárico, mandélico, benzoico, cinámico, metanosulfónico, etanosulfónico, pícrico y similares, e incluyen ácidos
 relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66,
 2 (1977) e incorporados en este documento por referencia, o litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a una cadena
 35 hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo, metilo,
 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 4-
 40 metilpentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, y similares.

El término "cicloalquilo C₃₋₈" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un
 radical de un hidrocarburo cíclico saturado con el número indicado de carbonos tal como ciclopropilo, ciclobutilo,
 ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un
 45 sustituyente monovalente lineal o ramificado que comprende un grupo alquilo C₁₋₆ unido a través de un oxígeno de
 éter que tiene su enlace de valencia libre del oxígeno del éter y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo
 metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi.

El término "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de 2-12 átomos
 50 de carbono interrumpido por un O, tal como por ejemplo, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃, -CH₂-O-CH(CH₃)₂ y
 similares.

El término "C₆H₅" tal como se usa en el presente documento se refiere a un fenilo no sustituido.

El término "perhalometilo" significa trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo o triyodometilo.

5 El término "monoalquilamino C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, tales como por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, isobutilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, 2-metilbutilamino, n-hexilamino, 4-metilpentilamino, neopentilamino, n-hexilamino, 2,2-dimetilpropilamino y similares.

10 El término "dialquilamino C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo amino en el que los dos átomos de hidrógeno están sustituidos independientemente con una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene el número indicado de átomos de carbono tal como dimetilamino, N-etil-N-metilamino, dietilamino, dipropilamino, N-(n-butil)-N-metilamino, di(n-pentil)amino, y similares.

15 El término "alquiltio C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un sustituyente monovalente lineal o ramificado que comprende un grupo alquilo inferior unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene su enlace de valencia libre del átomo de azufre y que tiene de 1 a 6 átomos, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio.

20 El término "sulfamoilo" se refiere a un grupo -SO₂NH₂.

25 El término "alquilsulfonilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo alquilo C₁₋₆ unido mediante un grupo sulfonilo tal como por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo y 2,2-dimetilpropilsulfonilo.

30 El término "sulfinito" se refiere a un grupo (-S(=O)-).

El término "alquilsulfinito C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado unido mediante un grupo sulfinito (-S(=O)-), tal como por ejemplo, metilsulfinito, etilsulfinito, isopropilsulfinito, butilsulfinito, pentilsulfinito, y similares.

35 El término "alquilcarbonilamino C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo acilo, tal como por ejemplo acetamido, propionamido, isopropilcarbonilamino, y similares.

40 El término "R₈-arilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo opcionalmente mono- o polisustituido con R₈.

45 El término "R₈-aril-alquilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena carbonada saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituidos con un carbohidruro aromático, el grupo arilo que opcionalmente está mono- o polisustituido con R₈, tal como bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-(1-naftil)etilo y similares.

50 El término "R₈-ariltio", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido mediante un átomo de azufre divalente que tiene su enlace de valencia libre del átomo de azufre, el grupo arilo que opcionalmente está mono- o polisustituido con R₈, tal como por ejemplo, feniltio, (4-metilfenil)tio, (2-clorofenil)tio y similares. El término "R₈-ariloxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a fenoxi, 1-naftiloxi o 2-naftiloxi opcionalmente mono- o polisustituidos con R₈.

55 El término "R₈-arilsulfinito" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo arilo unido a través de un grupo sulfinito (-S(=O)-), el grupo arilo que está opcionalmente mono- o polisustituido con R₈, tal como por ejemplo, fenilsulfinito, (4-clorofenil)sulfinito, y similares.

60 El término "R₈-arilsulfonilo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido a través de un grupo sulfonilo, el grupo arilo que opcionalmente está mono- o polisustituido con R₈, tal como por ejemplo, fenilsulfonilo, tosilo, y similares.

65 El término "alcoxycarbonilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo alcoxi C₁₋₆ unido mediante un grupo carbonilo tal como por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, 3-metilbutoxi-carbonilo, n-hexoxycarbonilo y similares.

El término "monoalquilaminocarbonilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente

monovalente que comprende un grupo monoalquilamino C₁₋₆ unido mediante un grupo carbonilo tal como por ejemplo metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, 2-metilbutilaminocarbonilo, 3-metilbutilamino-carbonilo, n-hexilaminocarbonilo, 4-metilpentilaminocarbonilo, neo-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo y 2,2-dimetilpropilaminocarbonilo.

El término "dialquilaminocarbonilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo dialquilamino C₁₋₆ unido mediante un grupo carbonilo tal como dimetilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, N-(n-butil)-N-metilaminocarbonilo, di(n-pentil)aminocarbonilo, y similares.

El término "monoalquilaminotiocarbonilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo -monoalquilamino C₁₋₆ unido a través de un grupo tiocarbonilo tal como por ejemplo metilaminotiocarbonilo, etilaminotiocarbonilo, n-propilaminotiocarbonilo, isopropilaminotiocarbonilo, n-butilaminotiocarbonilo, sec-butilaminotiocarbonilo, isobutilaminotiocarbonilo, terc-butilaminotiocarbonilo, n-pentilaminotiocarbonilo, 2-metilbutilaminotiocarbonilo, 3-metilbutilaminotiocarbonilo, n-hexilamino-tiocarbonilo, 4-metilpentilaminotiocarbonilo, neopentilaminotiocarbonilo, n-hexilaminotiocarbonilo y 2-2-dimetilpropilaminotiocarbonilo.

El término "ureido" se refiere a un grupo -NHCONH₂.

El término "tioureido" se refiere a un grupo -NHCSNH₂.

El término "monoalquilaminocarbonilamino C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo monoalquilaminocarbonilo C₁₋₆ tal como por ejemplo metilaminocarbonilamino, etilaminocarbonilamino, n-propilaminocarbonilamino, isopropilaminocarbonilamino, n-butilaminocarbonilamino, sec-butilaminocarbonilamino, isobutilaminocarbonilamino, terc-butilaminocarbonilamino, y 2-metilbutilaminocarbonilamino.

El término "dialquilaminocarbonilamino C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo dialquilaminocarbonilo C₁₋₆ tal como dimetilaminocarbonilamino, N-etil-N-metilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilamino, dipropilaminocarbonilamino, N-(n-butil)-N-metilaminocarbonilamino, di(n-pentil)aminocarbonilamino, y similares.

El término "monoalquilaminosulfonilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo monoalquilamino C₁₋₆ unido mediante un grupo sulfonilo tal como, por ejemplo metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, sec-butilaminosulfonilo, isobutilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, n-pentilaminosulfonilo, 2-metilbutilaminosulfonilo, 3-metilbutilaminosulfonilo, n-hexilamino-sulfonilo, 4-metilpentilaminosulfonilo, neopentilaminosulfonilo, n-hexilamino-sulfonilo y 2,2-dimetilpropilaminosulfonilo.

El término "dialquilaminosulfonilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente monovalente que comprende un grupo dialquilamino C₁₋₆ unido mediante un grupo sulfonilo tal como dimetilaminosulfonilo, N-etil-N-metilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, dipropilaminosulfonilo, N-(n-butil)-N-metilaminosulfonilo, di(n-pentil)aminosulfonilo, y similares.

El término "cicloalquilo C₃₋₈" tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un anillo carboxílico saturado de 3 a 8 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

El término "isotiocianato" tal como se usa en el presente documento se refiere a R₇-N=C=S en la que R₇ es como se ha descrito anteriormente.

Derivados de benzopirano preferidos de la invención son aquellos en los que R₇ es un elemento seleccionado del grupo que consiste en (piridilo y fenilo) y R₁ o R₇ es un elemento seleccionado del grupo que consiste de (hidrógeno, halógeno, ciano y nitro).

Los derivados de benzopirano más preferidos son
 R/S-4-(3-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-4-(3-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-4-(4-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-4-(3-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

- R/S-4-(4-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 5 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-trifluorometilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 10 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 15 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 20 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 25 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.
 R/S-4-(2-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 30 R/S-4-(3-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Bromo-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 R/S-4-(4-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.
 R/S-6-Cloro-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.
 35 R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Los derivados de benzopirano de fórmula (I) y sus combinaciones se pueden formular en composiciones tales como comprimidos, cápsulas o elixires para la administración por vía oral, en soluciones o suspensiones estériles.

- 40 Los derivados de benzopirano de la presente invención interactúan con los canales de potasio y por tanto actúan como compuestos de apertura o bloqueadores de los canales de potasio regulados por ATP, que los hacen útiles en el tratamiento de diversas enfermedades del sistema cardiovascular, por ejemplo, isquemia cerebral, hipertensión, enfermedades isquémicas del corazón, angina de pecho y enfermedades coronarias, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso central y el sistema endocrino.

- 45 Puesto que algunos compuestos de apertura de los canales de K_{ATP} son capaces de antagonizar los espasmos vasculares en arterias basílicas o cerebrales, los derivados de benzopirano de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de trastornos vasoespásticos, hemorragia subaracnoidea y migrañas. Los derivados de benzopirano de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento de enfermedades asociadas a la disminución del flujo sanguíneo del músculo esquelético tales como la enfermedad de Raynaud y claudicación intermitente.
- 50

- Además, los derivados de benzopirano de la invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades crónicas de las vías respiratorias, como el asma, y para el tratamiento de inestabilidad muscular del detrusor secundaria a la obstrucción de la salida de la vejiga y por lo tanto para cálculos renales ayudando a su paso a través de la uretra. Los presentes derivados de benzopirano también se podrían usar para el tratamiento de dolencias asociadas a trastornos de la motilidad gastrointestinal tales como el síndrome del intestino irritable. Además, estos derivados de benzopirano se pueden usar para el tratamiento de parto prematuro y dismenorrea. Los compuestos de apertura de los canales de potasio hiperpolarizan las neuronas e inhiben la liberación de neurotransmisores y se espera que dichos derivados de benzopirano se puedan usar para el tratamiento de diversas enfermedades del sistema nervioso central, por ejemplo, epilepsia, isquemia y enfermedades neurodegenerativas, y para la gestión del dolor.
- 60

- Además, los compuestos de apertura de canales de potasio promueven el crecimiento del cabello, por lo tanto, los derivados de benzopirano de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de la calvicie.
- 65

Los compuestos de apertura de los canales de potasio también relajan el músculo liso de la vejiga, y por tanto, los derivados de benzopirano de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de la incontinencia urinaria. En enfermedades como la nesidioblastosis y el insulinoma en las que una hipersecreción de insulina causa hipoglucemia grave, los derivados de benzopirano de la presente invención se pueden usar para reducir la secreción de insulina. En obesidad es muy frecuente encontrar hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Esta dolencia podría dar lugar al desarrollo de diabetes no dependiente de insulina (DMNDI). Se espera que los compuestos de apertura de los canales de potasio y por tanto los derivados de benzopirano de la presente invención se puedan usar para reducir la hiperinsulinemia y de ese modo prevenir la diabetes y reducir la obesidad. En DMNDI manifiesta, el tratamiento de hiperinsulinemia con compuestos de apertura de los canales de potasio, y por tanto con los presentes derivados de benzopirano, puede ser beneficioso en la restauración de la sensibilidad a la glucosa y la secreción normal de insulina. En casos precoces de diabetes dependiente de insulina (DMDI) o en casos prediabéticos, los compuestos de apertura de los canales de potasio y por lo tanto los presentes derivados de benzopirano se pueden usar para inducir la entrada en reposo de las células beta que puede prevenir la progresión de la enfermedad autoinmune.

Los compuestos de apertura de los canales de potasio de la presente invención se pueden administrar en combinación con un inmunosupresor o con un agente como la nicotinamida, que reducirá la degeneración autoinmune de las células beta.

La combinación de la entrada en reposo de las células beta con un tratamiento de protección de las células beta contra la deficiencia/citotoxicidad de células beta mediada por citoquinas es otro aspecto de esta invención. La diabetes tipo 1 o que requiere insulina (DMDI) así como DMDI de inicio tardío (también conocida como tipo 1,5, por ejemplo, pacientes de tipo 2 que no requieren insulina (DMNDI) con auto-reactividad contra epítomos de células beta que más tarde se evoluciona a diabetes que requiere insulina) tienen monocitos/linfocitos autorreactivos circulantes que tienen querencia por los islotes/células beta y libera sus citoquinas. Algunas de estas citoquinas (por ejemplo, la interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interferón γ (IFN- γ)) son específicamente tóxicas para las células beta, por ejemplo mediante la inducción de óxido nítrico (NO) y otros radicales libres. La inhibición de esta citotoxicidad, por ejemplo, mediante la co-administración de nicotinamida (NA), uno de sus derivados u otros compuestos de citoquinas protectores a pacientes prediabéticos/diabéticos tratados con el compuesto PCO, es un ejemplo de este aspecto. La nicotinamida pertenece a la familia de la vitamina B y se obtiene a partir del ácido nicotínico por amidación del grupo carboxilo. No muestra ninguna de las propiedades farmacológicas de la nicotina. La NA se convierte en NAD⁺, que actúa como coenzima para proteínas implicadas en la respiración tisular. Se ha propuesto que la NA influye en varios de los eventos moleculares intracelulares putativos después de un ataque inmune sobre células beta. Los experimentos con animales y experimentos tempranos no ciegos en seres humanos han indicado un papel protector de este compuesto contra la DMDI así como en la destrucción de células beta mediada por citoquinas/sistema inmune. Sin embargo, otro aspecto de esta solicitud se refiere a la utilización de un compuesto PCO solo o en combinación con el inhibidor del deterioro de células beta mediado por citoquinas/sistema inmune, en trasplante, por ejemplo trasplante de islotes en pacientes diabéticos.

Los derivados de benzopirano de la presente invención que actúan como bloqueadores de los canales de K_{ATP} se pueden usar para el tratamiento de DMNDI.

Preferentemente, los derivados de benzopirano de la presente invención se pueden usar para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema endocrino tales como la hiperinsulinemia y la diabetes.

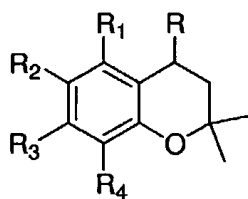
Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a un derivado de benzopirano de la fórmula I general o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para su uso como sustancia terapéuticamente aceptable, preferentemente para su uso como sustancia terapéuticamente aceptable en el tratamiento de hiperinsulinemia y el tratamiento o la prevención de la diabetes.

Además, la invención también se refiere al uso de derivados de benzopirano de fórmula I como medicamentos útiles para el tratamiento de la hiperinsulinemia y el tratamiento o la prevención de la diabetes.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a métodos para preparar los compuestos mencionados anteriormente.

Los métodos comprenden:

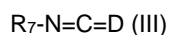
- la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

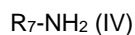
en la que R representa NH₂ y R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como para la fórmula (I) con un isotiocianato o un isocianato de fórmula (III)

5



en la que D representa S u O y R₇ se define como para la fórmula (I);

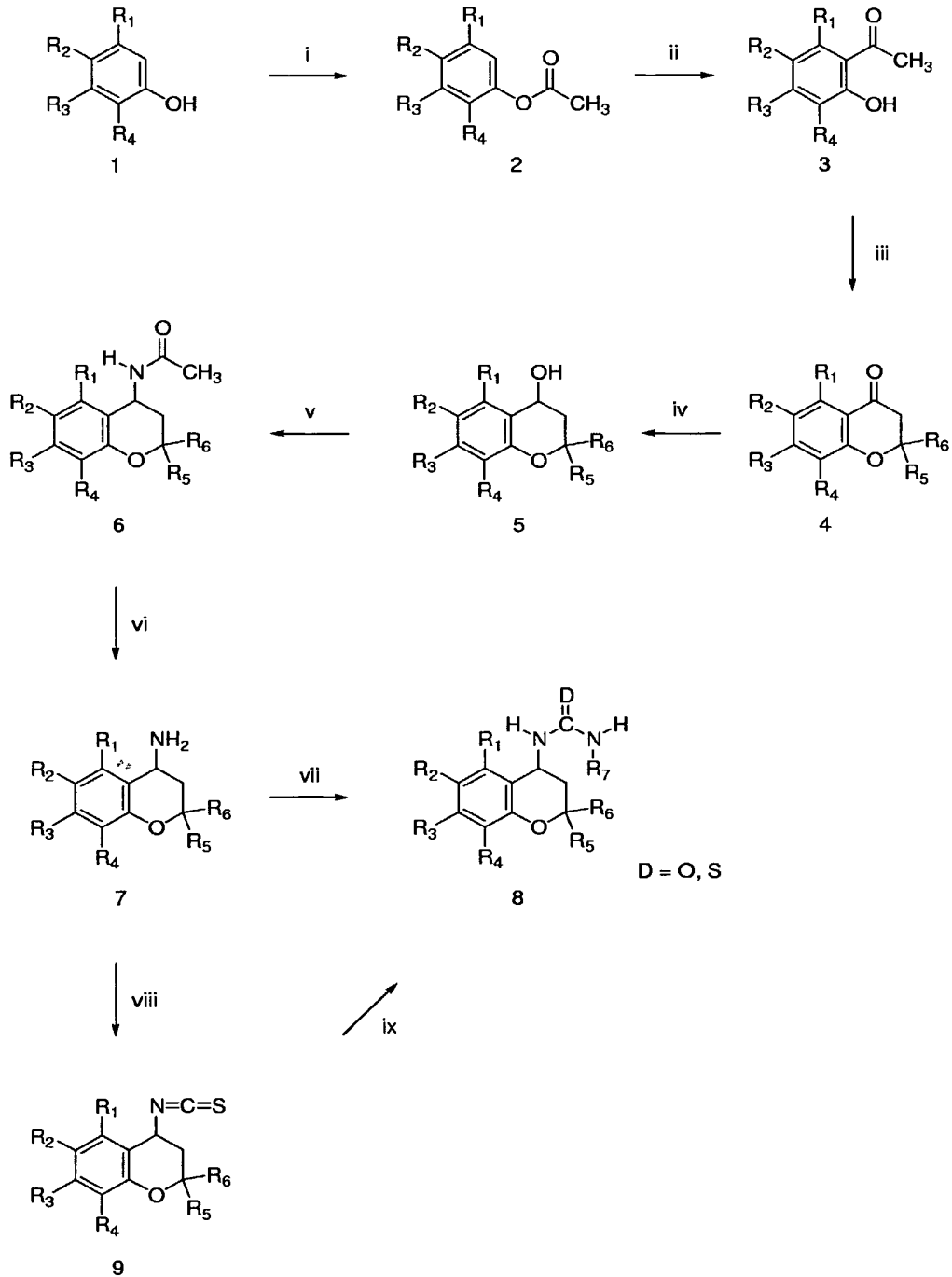
- 10 – la reacción de un compuesto de fórmula (II) en la que R representa -N=C=S y R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como para la fórmula (I) con una amina de fórmula (IV).



- 15 Los compuestos de fórmula (II) en la que R representa NH₂ se preparan de acuerdo con la bibliografía a partir del fenol apropiado. El método de preparación se describe por Khelili, S.; Nguyen, P.-A.; Lebrun, P.; Delarge, J. y Pirotte, B. en *Pharm. Pharmacol. Commun.* 1999, 5, 189-193, incorporado por referencia e ilustrado en las etapas i a vi del esquema 1.

20

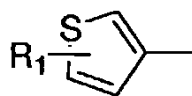
Esquema 1.



Reactivos: (i) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, H_2SO_4 ; (ii) AlCl_3 ; (iii) $\text{R}_5\text{R}_6\text{C}=\text{O}$, pirrolidina; (iv) NaBH_4 , CH_3OH ; (v) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, H_2SO_4 ; (vi) HCl 37 %; (vii) R_7NCD ($\text{D} = \text{O}, \text{S}$), CH_2Cl_2 ; (viii) 1,1'-tiocarbonildiimidazol, 1,4-dioxano; (ix) R_7NH_2 , CH_2Cl_2 .

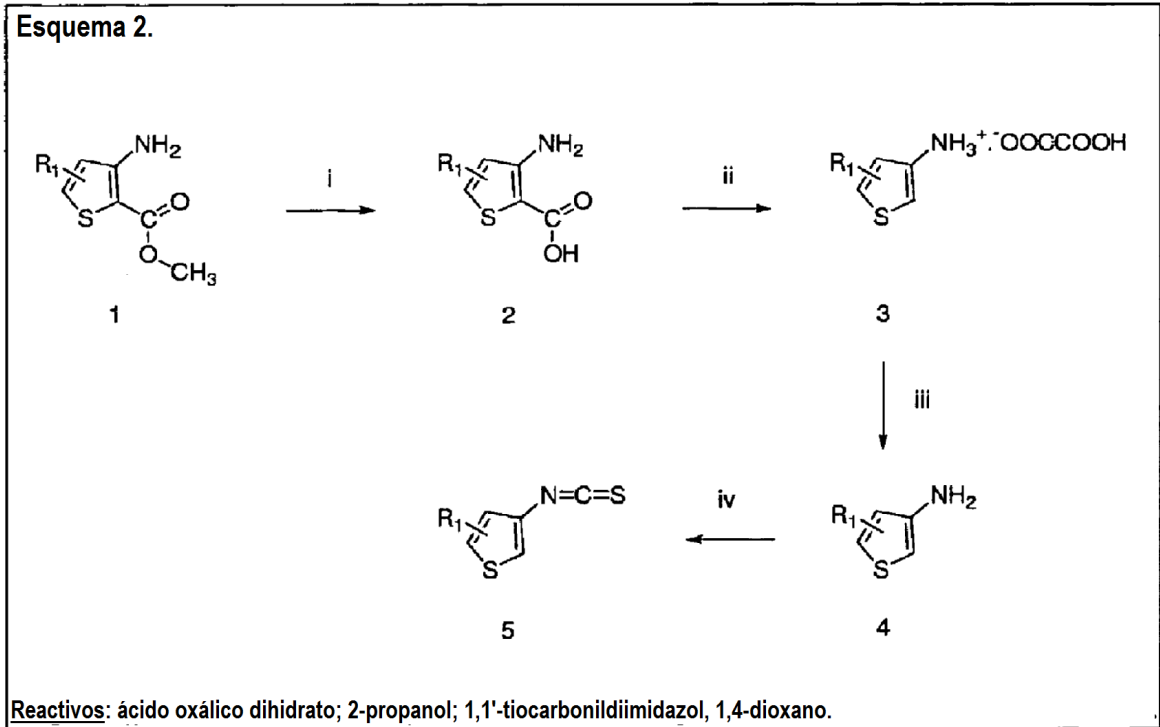
5

Los compuestos de fórmula (IV) en la que R_7 representa



10

se preparan de acuerdo con la bibliografía. El método de preparación se describe por Barker, J.-M.; Huddleston, P.-R. y Wood, M.-L. en *Synthesis* 1977, 255, incorporado por referencia e ilustrado en el esquema 2.

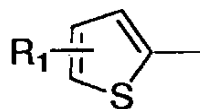


Se preparan isotiocyanatos de 3-tienilo (5 - esquema 2) por tratamiento de 3-aminotiofenos (4 - esquema 2) con 1,1'-tiocarbonyldiimidazol en 1,4-dioxano de acuerdo con el siguiente procedimiento:

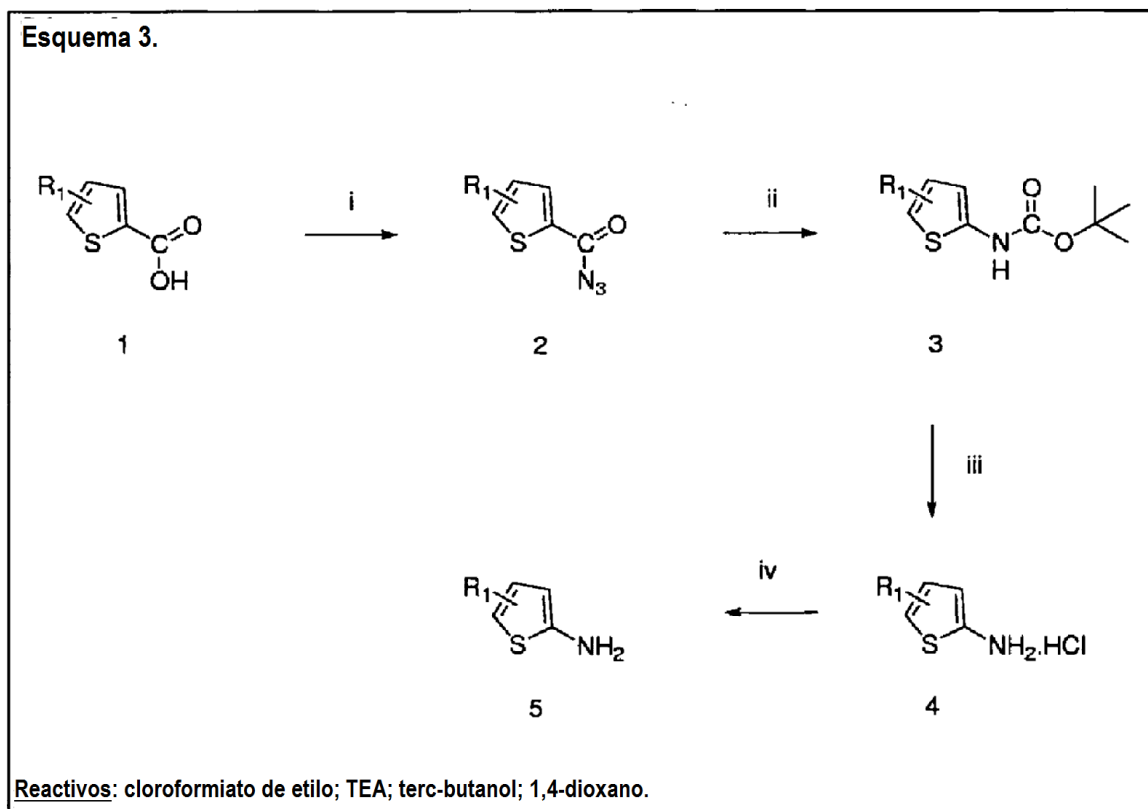
5 Se añadió 1,1'-tiocarbonyldiimidazol (1,01 g, 0,00567 mol) a una solución agitada de 3-aminotiofeno (0,55 g, 0,0056 mol) disuelto en 1,4-dioxano seco (15 ml). La mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos.

10 La solución se concentró a presión reducida y se añadió éter dietílico al residuo. La capa orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 0,1 M. El dietiléter se extrajo a presión reducida. El aceite resultante se usó sin purificación adicional.

Se preparan los compuestos de fórmula (IV) en la que R₇ representa



15 de acuerdo con la bibliografía. El método de preparación se describe por Binder, D.; Habison, G. y Noe, C. en Communications 1977, 255, incorporado por referencia e ilustrado en el esquema 3.



El método de preparación de los compuestos de fórmula (I) se ilustra adicionalmente en el esquema 1 y en los siguientes ejemplos que, sin embargo, no se deben interpretar como limitantes.

5

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato capilar Büchi 530 y están sin corregir. Los espectros de IR se registraron como gránulos de KBr en un espectrofotómetro FTIR 1000 Perkin-Elmer. Los espectros de RMN ^1H se registraron en un instrumento Bruker AW-80 (80 MHz) usando DMSO- d_6 como disolvente con hexametildisiloxano (HMDS) como patrón interno; los desplazamientos químicos se presentan en valores δ (ppm) con respecto al HMDS interno. Las abreviaturas s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete y a = ancho se utilizan en todas partes. Los análisis elementales (C, H, N, S) se realizaron en un analizador elemental Carlo-Erba EA 1108 y estaban dentro del $\pm 0,4$ % de los valores teóricos. Todas las reacciones se verificaron rutinariamente por TLC sobre gel de sílice Merck 60 F₅₂₄.

10

15 **Ejemplo 1** - R/S-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(2-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 2-metilfenilo (0,32 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (57 %). Punto de fusión: 163,5-165 °C, IR (KBr): ν : 3340, 3130 (N-H), 2972 (C-H alifático), 1191 (C=S) cm^{-1} , Anal. (C₁₉H₂₁N₂OSF) C, H, N, S.

20

25 **Ejemplo 2** - R/S-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 2-metilfenilo (0,31 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (51 %). Punto de fusión: 156,5-157,5 °C, IR (KBr): ν : 3345, 3130 (N-H), 2974 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. (C₁₉H₂₁N₂OCl) C, H, N, S.

30

Ejemplo 3 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 2-metilfenilo (0,26 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se

35

añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (55 %). Punto de fusión: 162,5-163 °C, IR (KBr): ν : 3347, 3168 (N-H), 2972 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSBr}$) C, H, N, S.

5 **Ejemplo 4** - R/S-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-metilfenilo (0,32 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (64 %). Punto de fusión: 137-139 °C, IR (KBr): ν : 3376, 3171 (N-H), 3010 (C-H aromático), 2977, 2922 (C-H alifático), 1197 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSF}$) C, H, N, S.

15 **Ejemplo 5** - R/S-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-metilfenilo (0,31 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (60 %). Punto de fusión: 151-152 °C, IR (KBr): ν : 3367, 3164 (N-H), 2976 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSCl}$) C, H, N, S.

20 **Ejemplo 6** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

25 Se añadió isotiocianato de 3-metilfenilo (0,26 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (46 %). Punto de fusión: 160-161 °C, IR (KBr): ν : 3363, 3163 (N-H), 2976 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSBr}$) C, H, N, S.

30 **Ejemplo 7** - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

35 Se añadió isotiocianato de 4-metilfenilo (0,35 g, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto se recrystalizó en acetato de etilo:éter de petróleo 40/60 (1:3) (57 %). Punto de fusión: 170-170,5 °C, IR (KBr): ν : 3181 (N-H), 3031 (C-H aromático), 2977, 2926 (C-H alifático), 1195 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSF}$) C, H, N, S.

40 **Ejemplo 8** - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

45 Se añadió isotiocianato de 4-metilfenilo (0,34 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (60 %). Punto de fusión: 172-173,5 °C, IR (KBr): ν : 3376, 3191 (N-H), 3035 (C-H aromático), 2975, 2924 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSCl}$) C, H, N, S.

50 **Ejemplo 9** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

55 Se añadió isotiocianato de 4-metilfenilo (0,28 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (46 %). Punto de fusión: 176-176,5 °C, IR (KBr): ν : 3373, 3189 (N-H), 3033 (C-H aromático), 2975, 2923 (C-H alifático), 1198 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OSBr}$) C, H, N, S.

60 **Ejemplo 10** - R/S-4-(2-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

65 Se añadió isotiocianato de 2-clorofenilo (0,31 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (57 %). Punto de fusión: 160-162 °C, IR (KBr): ν : 3379, 3219 (N-H), 3025 (C-H aromático), 2978, 2928 (C-H

alifático), 1196 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSFCl}$) C, H, N, S.

Ejemplo 11 - R/S-6-Cloro-4-(2-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

5 Se añadió isotiocianato de 2-clorofenilo (0,30 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto se recrystalizó en acetato de etilo:éter de petróleo 40/60 (1:3) (42 %). Punto de fusión: 158-159,5 °C, IR (KBr): ν : 3360, 3164 (N-H), 2975 (C-H alifático), 1195 (C=S) cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSCl}_2$) C, H, N, S.

Ejemplo 12 - R/S-6-Bromo-4-(2-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

15 Se añadió isotiocianato de 2-clorofenilo (0,24 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (54 %). Punto de fusión: 162-163 °C, IR (KBr): ν : 3368, 3164 (N-H), 2977, 2949, 2926 (C-H alifático), 1196 (C=S) cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSClBr}$) C, H, N, S.

Ejemplo 13 - R/S-4-(3-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

25 Se añadió isotiocianato de 3-clorofenilo (0,31 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto se recrystalizó en acetato de etilo:éter de petróleo 40/60 (1:3) (48 %). Punto de fusión: 171-172 °C, IR (KBr): ν : 3380, 3221 (N-H), 3043 (C-H aromático), 2977, 2931 (C-H alifático), 1196 (C=S) cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSFCl}$) C, H, N, S.

Ejemplo 14 - R/S-6-Cloro-4-(3-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

35 Se añadió isotiocianato de 3-clorofenilo (0,30 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (57 %). Punto de fusión: 161,5-163 °C, IR (KBr): ν : 3339, 3159 (N-H), 3006 (C-H aromático), 2976, 2925 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSCl}_2$) C, H, N, S.

Ejemplo 15 - R/S-6-Bromo-4-(3-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

45 Se añadió isotiocianato de 3-clorofenilo (0,24 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (68 %). Punto de fusión: 162-163 °C, IR (KBr): ν : 3337, 3155 (N-H), 3001 (C-H aromático), 2975, 2924 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSClBr}$) C, H, N, S.

Ejemplo 16 - R/S-4-(4-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

50 Se añadió isotiocianato de 4-clorofenilo (0,40 g, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto se recrystalizó en acetato de etilo:éter de petróleo 40/60 (1:3) (46 %). Punto de fusión: 193-194 °C, IR (KBr): ν : 3237 (N-H), 3041 (C-H aromático), 2978, 2929 (C-H alifático), 1197 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSFCl}$) C, H, N, S.

Ejemplo 17 - R/S-6-cloro-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

60 Se añadió isotiocianato de 4-clorofenilo (0,39 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (46 %). Punto de fusión: 186-187,5 °C, IR (KBr): ν : 3240 (N-H), 3042 (C-H aromático), 2983, 2933 (C-H alifático), 1198 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSCl}_2$) C, H, N, S.

Ejemplo 18 - R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-clorofenilo (0,32 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (60 %). Punto de fusión: 173,5-174,5 °C, IR (KBr): ν : 3239 (N-H), 3088, 3041 (C-H aromático), 2984, 2933 (C-H alifático), 1197 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSClBr}$) C, H, N, S.

Ejemplo 19 - R/S-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(2-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 2-metoxifenilo (0,32 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (40 %). Punto de fusión: 132-134 °C, IR (KBr): ν : 3246 (N-H), 3029 (C-H aromático), 2978, 2924 (C-H alifático), 1254 ($\text{CH}_3\text{-O-R}$), 1196 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SF}$) C, H, N, S.

Ejemplo 20 - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 2-metoxifenilo (0,31 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (54 %). Punto de fusión: 140-141 °C, IR (KBr): ν : 3369, 3181 (N-H), 2976, 2951 (C-H alifático), 1260 ($\text{CH}_3\text{-O-R}$), 1195 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$) C, H, N, S.

Ejemplo 21 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 2-metoxifenilo (0,26 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (63 %). Punto de fusión: 154-155 °C, IR (KBr): ν : 3364, 3185 (N-H), 2976, 2950 (C-H alifático), 1258 ($\text{CH}_3\text{-O-R}$), 1195 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$) C, H, N, S.

Ejemplo 22 - R/S-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-metoxifenilo (0,34 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (48 %). Punto de fusión: 147-148,5 °C, IR (KBr): ν : 3181 (N-H), 3028 (C-H aromático), 2978, 2926 (C-H alifático), 1260 ($\text{CH}_3\text{-O-R}$), 1194 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SF}$) C, H, N, S.

Ejemplo 23 - R/S-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-metoxifenilo (0,32 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (56 %). Punto de fusión: 152-154 °C, IR (KBr): ν : 3308, 3167 (N-H), 2976, 2930 (C-H alifático), 1262 ($\text{CH}_3\text{-O-R}$), 1201 (C=S) cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$) C, H, N, S.

Ejemplo 24 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-metoxifenilo (0,27 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (61 %). Punto de fusión: 157-158 °C, IR (KBr): ν : 3309, 3166 (N-H), 2974, 2930 (C-H alifático), 1262 ($\text{CH}_3\text{-O-R}$), 1201 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$) C, H, N, S.

Ejemplo 25 - R/S-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-metoxifenilo (0,32 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-

6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (51 %). Punto de fusión: 158-159,5 °C, IR (KBr): ν : 3182 (N-H), 3031 (C-H aromático), 2972, 2930 (C-H alifático), 1253 (CH₃-O-R), 1196 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₂SF) C, H, N, S.

Ejemplo 26 - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-metoxifenilo (0,31 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (48 %). Punto de fusión: 158-160 °C, IR (KBr): ν : 3192 (N-H), 3036 (C-H aromático), 2974, 2929 (C-H alifático), 1249 (CH₃-O-R), 1199 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₂SCl) C, H, N, S.

Ejemplo 27 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metoxifenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-metoxifenilo (0,26 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (51 %). Punto de fusión: 153,5-155 °C, IR (KBr): ν : 3239 (N-H), 3039 (C-H aromático), 2975, 2924 (C-H alifático), 1251 (CH₃-O-R), 1195 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₂SBr) C, H, N, S.

Ejemplo 28 - R/S-4-(3-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-cianofenilo (0,38 g, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto se recristalizó en metanol:agua (1:3) (28 %). Punto de fusión: 168-169 °C, IR (KBr): ν : 3227 (N-H), 3041 (C-H aromático), 2980, 2927 (C-H alifático), 2236 (C=N), 1199 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₁₈N₃OSF) C, H, N, S.

Ejemplo 29 - R/S-6-Cloro-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-cianofenilo (0,36 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (63 %). Punto de fusión: 185-186 °C, IR (KBr): ν : 3338, 3275, 3212 (N-H), 3056 (C-H aromático), 2976, 2932 (C-H alifático), 2237 (C=N), 1202 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₁₈N₃OSCl) C, H, N, S.

Ejemplo 30 - R/S-6-Bromo-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-cianofenilo (0,30 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (53 %). Punto de fusión: 181-182 °C, IR (KBr): ν : 3329, 3162 (N-H), 3006 (C-H aromático), 2984, 2930 (C-H alifático), 2230 (C=N), 1200 (C=S) cm⁻¹. Anal. (C₁₉H₁₈N₃OSBr) C, H, N, S.

Ejemplo 31 - R/S-4-(4-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-cianofenilo (0,38 g, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (47 %). Punto de fusión: 202-202,5 °C, IR (KBr): ν : 3248 (N-H), 3096, 3055 (C-H aromático), 2989, 2974, 2950, 2933 (C-H alifático), 2227 (C≡N), 1197 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₁₈N₂OSF) C, H, N, S.

Ejemplo 32 - R/S-6-Cloro-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-cianofenilo (0,37 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se

recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (63 %). Punto de fusión: 216 °C, IR (KBr): u: 3243 (N-H), 3092, 3039 (C-H aromático), 2989, 2974, 2954, 2933 (C-H alifático), 2226 (C=N), 1197 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₁₈N₃O) C, H, N, S.

5 **Ejemplo 33** - R/S-6-Bromo-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-cianofenilo (0,30 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (77 %). Punto de fusión: 207-208 °C, IR (KBr): u: 3248 (N-H), 3035 (C-H aromático), 2988, 2934 (C-H alifático), 2226 (C=N), 1197 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₁₈N₃OSBr) C, H, N, S.

10 **Ejemplo 34** - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

15 Se añadió isotiocianato de 3-nitrofenilo (0,43 g, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (47 %). Punto de fusión: 175-175,5 °C, IR (KBr): u: 3244 (N-H), 3098, 3035 (C-H aromático), 2976, 2930 (C-H alifático), 1528, 1350 (N=O), 1197 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₈H₁₈N₃O₃SF) C, H, N, S.

20 **Ejemplo 35** - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

25 Se añadió isotiocianato de 3-nitrofenilo (0,41 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (81 %). Punto de fusión: 188-188,5 °C, IR (KBr): u: 3183 (N-H), 3097, 3024 (C-H aromático), 2980, 2928, 2950 (C-H alifático), 1530, 1345 (N=O), 1198 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₈H₁₈N₃O₃SCl) C, H, N, S.

30 **Ejemplo 36** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-nitrofenilo (0,34 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (94 %). Punto de fusión: 186-187,5 °C, IR (KBr): u: 3227 (N-H), 3092, 3026 (C-H aromático), 2981, 2926, 2949 (C-H alifático), 1530, 1349 (N=O), 1198 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₈H₁₈N₃O₃SBr) C, H, N, S.

35 **Ejemplo 37** - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

40 Se añadió isotiocianato de 4-nitrofenilo (0,43 g, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (73 %). Punto de fusión: 192-194 °C, IR (KBr): u: 3221 (N-H), 3040 (C-H aromático), 2980, 2933 (C-H alifático), 1522, 1346 (N=O), 1196 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₈H₁₈N₃O₃SF) C, H, N, S.

45 **Ejemplo 38** - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-nitrofenilo (0,40 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (84 %). Punto de fusión: 194-196 °C, IR (KBr): u: 3226 (N-H), 3059 (C-H aromático), 2986, 2932 (C-H alifático), 1518, 1335 (N=O), 1198 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₈H₁₈N₃O₃SCl) C, H, N, S.

50 **Ejemplo 39** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

55 Se añadió isotiocianato de 4-nitrofenilo (0,34 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (80 %). Punto de fusión: 201-201,5 °C, IR (KBr): u: 3246 (N-H), 3050 (C-H aromático), 2986, 2932 (C-H alifático), 1518, 1334 (N=O), 1199 (C=S) cm⁻¹, Anal. (C₁₈H₁₈N₃O₃SBr) C, H, N, S.

60 **Ejemplo 40** - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-piridilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

65 Se añadió isotiocianato de 3-piridilo (0,27 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se

extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con metanol. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió agua al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (56 %). Punto de fusión: 161-162 °C, IR (KBr): ν : 3174 (N-H), 2989 (C-H alifático), 1197 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSF}$) C, H, N, S.

5 **Ejemplo 41** - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-piridilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-piridilo (0,26 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con metanol. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió agua al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (76 %). Punto de fusión: 144-144,5 °C, IR (KBr): ν : 3166 (N-H), 2986 (C-H alifático), 1198 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSCl}$) C, H, N, S.

15 **Ejemplo 42** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-piridilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-piridilo (0,21 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con metanol. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió agua al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (72 %). Punto de fusión: 146-148 °C, IR (KBr): ν : 3183 (N-H), 3033 (C-H aromático), 2975, 2923 (C-H alifático), 1198 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSBr}$) C, H, N, S.

20 **Ejemplo 43** - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-tienilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-tienilo (0,32 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con cloruro de metileno y se secó (69 %). Punto de fusión: 196-196,5 °C, IR (KBr): ν : 3340, 3160 (N-H), 3087 (C-H aromático), 2978, 2933 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}_2$) C, H, N, S.

30 **Ejemplo 44** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-tienilaminotiocarbonil-amino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-tienilo (0,28 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió hexano al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó (65 %). Punto de fusión: 181-182 °C, IR (KBr): ν : 3331, 3161 (N-H), 2971, 2930 (C-H alifático), 1198 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{OS}_2$) C, H, N, S.

40 **Ejemplo 45** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-tienilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de (6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran)-4-ilo (1,26 g, 4,2 mmol) a una solución de 2-aminotiofeno (0,35 g, 3,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con metanol. La solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se añadió agua al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió hexano al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó (10 %). Punto de fusión: 182-183 °C, IR (KBr): ν : 3325, 3145 (N-H), 2926 (C-H alifático), 1198 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{OS}_2$) C, H, N, S.

50 **Ejemplo 46** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-iodofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió 3-yodoanilina (0,15 ml, 1,2 mmol) a una solución de isotiocianato de (6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran)-4-ilo (0,44 g, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (36 %). Punto de fusión: 185-186 °C, IR (KBr): ν : 3322, 3130 (N-H), 2972 (C-H alifático), 1195 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrIN}_2\text{OS}$) C, H, N, S.

60 **Ejemplo 47** - R/S-7-Cloro-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Acetato de 3-clorofenilo.

Se disolvió 3-clorofenol (100 g, 0,78 mol) en anhídrido acético (75 ml, 0,8 mol). Tras la adición de 1 gota de ácido sulfúrico concentrado, la temperatura se elevó a 120 °C. Después de 45 minutos, la mezcla se enfrió y se vertió en una solución de hidrogenocarbonato sódico (8 g en 1 l de agua) y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a

presión reducida. El aceite resultante se usó directamente en la siguiente etapa (84 %). IR (KBr): ν : 3072 (C-H aromático), 2939 (C-H alifático), 1773 (C=O), 1196 (CO) cm^{-1} .

4-Cloro-2-hidroxiacetofenona.

5 Se calentó acetato de 3-clorofenilo (10 g, 0,0588 mol) junto con cloruro de aluminio (13,86 g, 0,105 mol) a 160 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol. La solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se añadió agua al filtrado. El aceite resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se
10 secó sobre sulfato de magnesio y el éter dietílico se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se usó sin purificación adicional (77 %). IR (KBr): ν : 3436 (O-H), 3073 (C-H aromático), 1643 (C=O) cm^{-1} .

7-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-ona.

15 Una solución de 4-cloro-2-hidroxiacetofenona (20 g, 0,1176 mol), acetona (13,3 ml, 0,1811 mol) y pirrolidina (15 ml, 0,18 mol) en metanol (475 ml) se agitó a 25 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró hasta un aceite rojo. Se añadió agua y la solución se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el éter dietílico se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en un pequeño volumen de metanol. La solución se trató con carbón vegetal, se filtró
20 y se añadió agua al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (79 %). Punto de fusión: 63-66 °C, IR (KBr): ν : 3086 (C-H aromático), 2976, 2931 (C-H alifático), 1693 (C=O) cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$) C, H.

R/S-7-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-ol.

25 Se añadió borohidruro sódico (3,3 g, 0,0873 mol) a una suspensión agitada de 7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-ona (17 g, 0,0809 mol) en metanol (230 ml) a 0 °C y la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante otros 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que el ácido y el disolvente se evaporaron a presión reducida. Se añadió agua al residuo y el
30 producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en metanol. La solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se añadió agua al filtrado. El aceite resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el éter dietílico se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se usó sin purificación adicional (75 %). IR
35 (KBr): ν : 3436 (O-H), 3068 (C-H aromático), 2978, 2931 (C-H alifático) cm^{-1} .

R/S-4-(N-Acetilamino)-7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

40 Una suspensión de R/S-7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano-4-ol (12 g, 0,0566 mol) en acetonitrilo (140 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de acetonitrilo (28 ml) y ácido sulfúrico al 98 % (7 ml) enfriado en un baño de hielo/sal. Se prosiguió con la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua fría y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (82 %). Punto de fusión: 143-146 °C, IR
(KBr): 3284 (N-H), 3074 (C-H aromático), 2972, 2950, 2928 (C-H alifático), 1644 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}$) C, H, N.

45 R/S-4-Amino-7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Una suspensión de R/S-4-(N-acetilamino)-7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (10,5 g, 41 mmol) se sometió a reflujo durante toda la noche en ácido clorhídrico concentrado (420 ml). El ácido clorhídrico se extrajo a presión reducida y el residuo se disolvió en agua caliente (130 ml). La solución se filtró y se añadió hidróxido sódico acuoso al 10 % al filtrado hasta hacerlo alcalino. La amina, que precipitó, se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa (9 %). Punto de fusión: 55-57 °C. IR (KBr):
50 3362 (N-H), 2975, 2932 (C-H alifático) cm^{-1} .

Se añadió isotiocianato de 4-clorofenilo (0,38 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con metanol. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió agua al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (63 %). Punto de fusión: 206,5-207,5 °C, IR (KBr): ν : 3225 (N-H), 3097,
55 3048 (C-H aromático), 2976, 2928 (C-H alifático), 1197 (C=S) cm^{-1} . Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSCl}_2$) C, H, N, S.

60 **Ejemplo 48** - R/S-7-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-piridilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-piridilo (0,25 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con metanol. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió
65 agua al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (73 %). Punto de

fusión: 166-167 °C, IR (KBr): ν : 3251, 3193 (N-H), 3038 (C-H aromático), 2969, 2948, 2906 (C-H alifático), 1199 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSCl}$) C, H, N, S.

Ejemplo 49 - R/S-7-Cloro-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 3-cianofenilo (0,36 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-7-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (61 %). Punto de fusión: 152-153 °C, IR (KBr): ν : 3256, 3140 (N-H), 3077 (C-H aromático), 2976, 2926 (C-H alifático), 2233 (C \equiv N), 1200 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OSCl}$) C, H, N, S.

Ejemplo 50 - R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentano].

6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentan]-4-ona.

Una solución de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (31,6 g, 0,1477 mol), ciclopentanona (26 ml, 0,2939 mol) y pirrolidina (24 ml, 0,288 mol) en metanol (600 ml) se agitó a 25 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró hasta un aceite rojo. Se añadió agua y la solución se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. A continuación, el residuo se disolvió en un pequeño volumen de metanol. La solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se añadió agua al filtrado. El residuo se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el éter dietílico se evaporó a presión reducida. El producto se usó directamente en la siguiente etapa (77 %).

6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentan]-4-ol.

Se añadió borohidruro sódico (4,65 g, 0,123 mol) a una suspensión agitada de 6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentan]-4-ona (31,83 g, 0,1137 mol) en metanol (650 ml) a 0 °C y la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante otros 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que el ácido y el disolvente se evaporaron a presión reducida. Se añadió agua al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se recristalizó en éter dietílico/éter de petróleo 40-60 °C (1/3). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (71 %). Punto de fusión: 123-123,5 °C, IR (KBr): 3271 (O-H), 2963, 2873 (C-H alifático) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}$) C, H.

R/S-4-(N-Acetilamino)-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentano].

Una suspensión de 6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentan]-4-ol (23 g, 0,082 mol) en acetonitrilo (900 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de acetonitrilo (41 ml) y ácido sulfúrico al 98 % (10,5 ml) enfriado en un baño de hielo/sal. Se prosiguió con la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua fría y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (80 %). Punto de fusión: 170-171,5 °C, IR (KBr): 3281 (N-H), 3072 (C-H aromático), 2966, 2928, 2874 (C-H alifático), 1641 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Br}$) C, H, N.

R/S-4-Amino-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentano].

Una suspensión de R/S-4-(N-acetilamino)-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentano] (5 g, 15 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (100 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. El ácido clorhídrico se extrajo al vacío y el residuo se disolvió en agua caliente (50 ml). La solución se filtró y se añadió solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % al filtrado hasta hacerla alcalina. La amina se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Este producto se usó sin purificación adicional. Punto de fusión: 44,5-46 °C, IR (KBr): 3363, 3292 (N-H), 3054 (C-H aromático), 2950, 2910 (C-H alifático) cm^{-1} .

Se añadió isotiocianato de 4-clorofenilo (0,27 g, 1,7 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentano] (0,4 g, 1,4 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (29 %). Punto de fusión: 183-185 °C, IR (KBr): ν : 3234 (N-H), 3035 (C-H aromático), 2960, 2874 (C-H alifático), 1239 (C=S) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OCIBrS}$) C, H, N, S.

Ejemplo 51 - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-fluorofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isotiocianato de 4-fluorofenilo (0,19 g, 1,2 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,2 g, 1 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Después de 30 minutos, el disolvente se extrajo al vacío y el producto en bruto se trituró en éter de petróleo. El precipitado resultante se recogió por filtración,

se lavó con éter de petróleo y se secó (68 %). Punto de fusión: 188 °C, Anal. (C₁₈H₁₈N₂OSF₂) C, H, N, S.

Ejemplo 52 - R/S-4-(3,5-Diclorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

5 Se añadió isotiocianato de 3,5-diclorofenilo (0,25 g, 1,2 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,2 g, 1 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto se recristalizó en metanol:agua (1:3) y se secó (55 %). Punto de fusión: 187 °C, Anal. (C₁₈H₁₇N₂OSFCl₂) C, H, N, S.

10 **Ejemplo 53** - R/S-4-(3,5-Difluorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

15 Se añadió isotiocianato de 3,5-difluorofenilo (0,2 ml, 1,54 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,25 g, 1,28 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. El producto se recristalizó en metanol:agua (1:3) y se secó (53 %). Punto de fusión: 182 °C, Anal. (C₁₈H₁₇N₂OSF₃) C, H, N, S.

Ejemplo 54 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-trifluorometilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

20 Se añadió isotiocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,29 g, 1,41 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,3 g, 1,18 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se recogió por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (25 %). Punto de fusión: 182-183 °C, Anal. (C₁₉H₁₈N₂OSF₃Br) C, H, N, S.

25 **Ejemplo 55** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-trifluorometilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

30 Se añadió isotiocianato de 4-trifluorometilfenilo (0,21 ml, 1,41 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,3 g, 1,18 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). Después de 30 minutos, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (65 %). Punto de fusión: 189 °C, Anal. (C₁₉H₁₈N₂OSF₃Br) C, H, N, S.

Ejemplo 56 - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

35 Se añadió isocianato de 2-metoxifenilo (0,32 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 min a temperatura ambiente, el disolvente se extrajo a presión reducida y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó. A continuación, el producto se cristalizó en una mezcla de metanol/agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (11 %). Punto de fusión: 172-175 °C, IR (KBr): ν : 3334 (N-H), 2978, 2934, 2837 (C-H alifático), 1643 (C=O), 1253 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃F) C, H, N.

45 **Ejemplo 57** - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

50 Se añadió isocianato de 2-metoxifenilo (0,30 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (60 %). Punto de fusión: 180-181 °C, IR (KBr): ν : 3309 (N-H), 3063 (C-H aromático), 2980, 2931, 2838 (C-H alifático), 1638 (C=O), 1257 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃Cl) C, H, N.

55 **Ejemplo 58** - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

60 Se añadió isocianato de 2-metoxifenilo (0,25 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (58 %). Punto de fusión: 191-193 °C, IR (KBr): ν : 3312 (N-H), 3062 (C-H aromático), 2979, 2931, 2837 (C-H alifático), 1638 (C=O), 1256 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃Br) C, H, N.

65

Ejemplo 59 - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-metoxifenilo (0,31 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. A continuación, el producto se cristalizó en una mezcla de metanol/agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se disolvió en un mínimo de metanol caliente y la parte insoluble se extrajo por filtración. Después de enfriar, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó (25 %). Punto de fusión: 189,5-190,5 °C, IR (KBr): ν : 3300 (N-H), 3086 (C-H aromático), 2983, 2946, 2835 (C-H alifático), 1642 (C=O), 1252 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃F) C, H, N.

Ejemplo 60 - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-metoxifenilo (0,30 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (66 %). Punto de fusión: 164-167 °C, IR (KBr): ν : 3346 (N-H), 2976, 2957, 2930 (C-H alifático), 1649 (C=O), 1261 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃Cl) C, H, N.

Ejemplo 61 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-metoxifenilo (0,25 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (84 %). Punto de fusión: 172-174 °C, IR (KBr): ν : 3331 (N-H), 3089 (C-H aromático), 2975, 2934, 2830 (C-H alifático), 1628 (C=O), 1257 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃Br) C, H, N.

Ejemplo 62 - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-metoxifenilo (0,31 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (30 %). Punto de fusión: 158-177 °C, IR (KBr): ν : 3327 (N-H), 2979, 2951, 2836 (C-H alifático), 1634 (C=O), 1244 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃F) C, H, N.

Ejemplo 63 - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-metoxifenilo (0,30 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se disolvió en un mínimo de metanol caliente y la parte insoluble se extrajo por filtración. Después de enfriar, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó (51 %). Punto de fusión: 159-161 °C, IR (KBr): ν : 3343 (N-H), 2976, 2932, 2829 (C-H alifático), 1634 (C=O), 1230 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃Cl) C, H, N.

Ejemplo 64 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-metoxifenilo (0,25 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se disolvió en un mínimo de metanol caliente y la parte insoluble se extrajo por filtración. Después de enfriar, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó (38 %). Punto de fusión: 182-185 °C, IR (KBr): ν : 3321 (N-H), 2977, 2932, 2833 (C-H alifático), 1634 (C=O), 1230 (CH₃-O) cm⁻¹, Anal. (C₁₉H₂₁N₂O₃Br) C, H, N.

Ejemplo 65 - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 2-metilfenilo (0,31 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-

fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (75 %). Punto de fusión: 197-198 °C, IR (KBr): ν : 3325 (N-H), 2978 (C-H alifático), 1634 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$) C, H, N.

Ejemplo 66 - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 2-metilfenilo (0,28 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (61 %). Punto de fusión: 190,5-191,5 °C, IR (KBr): ν : 3314 (N-H), 2978, 2925 (C-H alifático), 1638 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$) C, H, N.

Ejemplo 67 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 2-metilfenilo (0,23 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (70 %). Punto de fusión: 198-199 °C, IR (KBr): ν : 3318 (N-H), 2977 (C-H alifático), 1638 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$) C, H, N.

Ejemplo 68 - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-metilfenilo (0,31 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (75 %). Punto de fusión: 193-194 °C, IR (KBr): ν : 3327 (N-H), 2976, 2924 (C-H alifático), 1634 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$) C, H, N.

Ejemplo 69 - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-metilfenilo (0,29 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se disolvió en un mínimo de metanol caliente y la parte insoluble se extrajo por filtración. Después de enfriar, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó (22 %). Punto de fusión: 191-192 °C, IR (KBr): ν : 3333 (N-H), 3048 (C-H aromático), 2977, 2923 (C-H alifático), 1639 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$) C, H, N.

Ejemplo 70 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-metilfenilo (0,24 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se disolvió en un mínimo de metanol caliente y la parte insoluble se extrajo por filtración. Después de enfriar, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó (33 %). Punto de fusión: 197-198 °C, IR (KBr): ν : 3338 (N-H), 3046 (C-H aromático), 2976, 2923 (C-H alifático), 1639 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$) C, H, N.

Ejemplo 71 - R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-metilfenilo (0,31 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (79 %). Punto de fusión: 185-186 °C, IR (KBr): ν : 3370, 3297 (N-H), 2978, 2928 (C-H alifático), 1640 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$) C, H, N.

Ejemplo 72 - R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-metilfenilo (0,29 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (84 %). Punto de fusión: 193-194 °C, IR (KBr): ν : 3330 (N-H), 2978 (C-H alifático), 1636 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$) C, H, N.

Ejemplo 73 - R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-metilfenilo (0,24 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (85 %). Punto de fusión: 192-193 °C, IR (KBr): ν : 3327 (N-H), 2977 (C-H alifático), 1635 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$) C, H, N.

Ejemplo 74 - R/S-4-(2-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 2-clorofenilo (0,30 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (54 %). Punto de fusión: 181-183 °C, IR (KBr): ν : 3337 (N-H), 2978 (C-H alifático), 1641 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{FCI}$) C, H, N.

Ejemplo 75 - R/S-6-Cloro-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 2-clorofenilo (0,27 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 30 min a temperatura ambiente, el disolvente se extrajo a presión reducida y el producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó (64 %). Punto de fusión: 195-195,5 °C, IR (KBr): ν : 3402, 3275 (N-H), 2982, 2948 (C-H alifático), 1668 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Ejemplo 76 - R/S-6-Bromo-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 2-clorofenilo (0,23 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (60 %). Punto de fusión: 184-185,5 °C, IR (KBr): ν : 3401, 3275 (N-H), 3085 (C-H aromático), 2979, 2947, 2933 (C-H alifático), 1667 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrCl}$) C, H, N.

Ejemplo 77 - R/S-4-(3-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-clorofenilo (0,30 ml, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (56 %). Punto de fusión: 214-215 °C, IR (KBr): ν : 3325 (N-H), 2983 (C-H alifático), 1642 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{FCI}$) C, H, N.

Ejemplo 78 - R/S-6-Cloro-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-clorofenilo (0,28 ml, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (89 %). Punto de fusión: 190-192 °C; IR (KBr): ν : 3324 (N-H), 2979 (C-H alifático), 1636 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Ejemplo 79 - R/S-6-Bromo-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 3-clorofenilo (0,23 ml, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (64 %).

Punto de fusión: 196-198 °C, IR (KBr): ν : 3324 (N-H), 2977 (C-H alifático), 1622 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClBr}$) C, H, N.

Ejemplo 80 - R/S-4-(4-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-clorofenilo (0,38 g, 2,4 mmol) a una solución de R/S-4-amino-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. A continuación, el producto se cristalizó en una mezcla de metanol/agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (35 %). Punto de fusión: 188-189 °C, IR (KBr): ν : 3341 (N-H), 2988 (C-H alifático), 1634 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{FCI}$) C, H, N.

Ejemplo 81 - R/S-6-Cloro-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-clorofenilo (0,35 g, 2,3 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó. A continuación, el producto se cristalizó en una mezcla de metanol/agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo. La parte insoluble se extrajo por filtración y se añadió éter de petróleo 40/60 al filtrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (44 %). Punto de fusión: 205-211 °C, IR (KBr): ν : 3336 (N-H), 2978, 2930 (C-H alifático), 1638 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$) C, H, N.

Ejemplo 82 - R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

Se añadió isocianato de 4-clorofenilo (0,29 g, 1,9 mmol) a una solución de R/S-4-amino-6-bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano (0,4 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo 40/60 y se secó (87 %). Punto de fusión: 211-212 °C, IR (KBr): ν : 3312 (N-H), 2984, 2950, 2931 (C-H alifático), 1630 (C=O) cm^{-1} , Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClBr}$) C, H, N.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se puede medir la actividad de los compuestos como compuestos de apertura de los canales de potasio midiendo la tensión en los anillos aórticos de rata, midiendo el flujo de salida de ^{86}Rb (sustituto de ^{42}K) de los anillos aórticos de rata, midiendo la liberación de insulina de los islotes pancreáticos de rata incubados midiendo además el flujo de salida de ^{86}Rb de los islotes pancreáticos de rata perfundidos.

La medición de la liberación de insulina procedente de islotes pancreáticos de rata incubados se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Los experimentos se realizaron con islotes pancreáticos aislados de ratas Wistar adultas alimentadas (Charles River Laboratories, Bélgica). Grupos de 10 islotes, cada uno derivado del mismo lote de islotes, se preincubaron durante 30 minutos a 37 °C en 1 ml de un medio salino fisiológico (en mM: NaCl 115, KCl 5, CaCl_2 2,56, MgCl_2 1, NaHCO_3 24) suplementado con glucosa 2,8 mM, albúmina dializada al 0,5 % (p:v) (Sigma) y se equilibró contra una mezcla de O_2 (95 %) y CO_2 (5 %). Los islotes se incubaron a 37 °C durante 90 minutos en 1 ml del mismo medio que contenía glucosa 16,7 mM y, además, el derivado de benzopirano necesario. La liberación de insulina se midió radioinmunológicamente de acuerdo con Leclercq-Meyer et al., Endocrinology, 1985, 116, 1168-1174 usando insulina de rata como patrón. La secreción de insulina residual se expresó como porcentaje del valor registrado en los experimentos de control (100 %); es decir, en ausencia de fármaco y en presencia de glucosa 16,7 mM. La medición del flujo de salida de ^{86}Rb procedente de los islotes pancreáticos de rata perfundidos se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se incubaron grupos de 100 islotes durante 60 min en un medio que contenía glucosa 16,7 mM y ^{86}Rb (0,15-0,25 mM; 50 $\mu\text{Ci/ml}$). Después de la incubación, los islotes se lavaron tres veces y a continuación se pusieron en una cámara de perfusión. El perfundido se administró a una velocidad constante (1,0 ml/min). A partir del minuto 31 y hasta el minuto 90, el efluente se recogió de forma continua durante periodos sucesivos de 1 min cada uno. Una parte alícuota del efluente (0,6 ml) se usó para el recuento de centelleo. Al final de la perfusión, se determinó el contenido radiactivo de los islotes. El flujo de salida de ^{86}Rb (cpm/min) se expresó como tasa fraccional de salida (% de contenido instantáneo del islote/min; FOR).

La medición de la tensión en los anillos aórticos de rata se realizó de acuerdo con el procedimiento siguiente. Los experimentos se realizaron con aortas extraídas de ratas adultas alimentadas Wistar (Charles River Laboratories, Bélgica). Una sección de la aorta torácica se limpió de grasa adherida y tejido conectivo y se cortó en anillos transversales (3-4 mm de largo). El endotelio se extrajo y los segmentos se suspendieron bajo una tensión de 1,5 g en un baño de órganos que contiene 20 ml de una solución fisiológica (en mM: NaCl 118, KCl 4,7, CaCl_2 2,5, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1,2, MgSO_4 1,2, glucosa 5). La solución fisiológica se mantuvo a 37 °C y se burbujó continuamente con una mezcla de O_2 (95 %) y CO_2 (5 %). Las contracciones isométricas se midieron con un

transductor de desplazamiento de fuerza. Después de 60 minutos de equilibrado, los anillos se expusieron a KCl (30 o 80 mM). Cuando la tensión se hubo estabilizado, se añadió el derivado de cromano al baño a concentraciones crecientes hasta la relajación máxima (o hasta 300 µM). Algunos experimentos se repitieron en presencia continua de glibenclamida 1 o 10 µM en el medio de baño. La respuesta de relajación se expresó como el porcentaje de la respuesta contráctil al KCl. Los valores DE₅₀ (concentración que provoca una inhibición del 50 % de la fase de meseta inducida por el KCl) se evaluaron a partir de curvas de dosis-respuesta utilizando el *software* Datanalyst (EMKA Technologies, Francia).

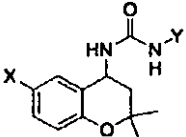
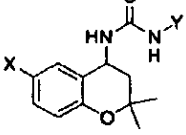
La medición del flujo de salida de ⁸⁶Rb de los anillos aórticos de rata se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Los experimentos se realizaron con los anillos aórticos torácicos de rata (2 mm de largo) aislados de ratas Wistar adultas alimentadas (Charles River Laboratories, Bélgica). Los anillos aórticos se preincubaron durante 30 min a 37 °C en una solución fisiológica (en mM: NaCl 115, KCl 5, CaCl₂ 2,56, MgCl₂ 1, NaHCO₃ 24) equilibrada contra una mezcla de O₂ (95 %) y CO₂ (5 %). Después de la preincubación, los anillos aórticos se incubaron durante 60 min a 37 °C en el mismo medio que contiene, además, iones de ⁸⁶Rb (0,15-0,25 mM; 50 µCi·ml⁻¹). Después de la incubación, los segmentos se lavaron cuatro veces con medio no radiactivo y a continuación se pusieron en una cámara de perfusión. El perfundido se administró a una velocidad constante (1,0 ml·min⁻¹). Entre el minuto 31 y el minuto 90, el efluente se recogió continuamente durante períodos sucesivos de 1 min cada uno y se examinó para su contenido radiactivo mediante recuento de centelleo. Al final de la perfusión, también se determinó el contenido radiactivo de los segmentos aórticos. Los experimentos se realizaron en presencia de KCl 30 mM en medio de perfusión para imitar las condiciones experimentales utilizadas para medir la tensión muscular. El flujo de salida de ⁸⁶Rb se expresa como tasa de flujo de salida fraccional (FOR: % de contenido instantáneo en la aorta por min). La validez del ⁸⁶Rb (sustituto de ⁴²K) como marcador para el estudio de gestión del K⁺ en anillos aórticos se ha evaluado anteriormente (Lebrun et al., *Pharmacology*, 1990, 41, 36-48; Antoine et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 216, 299-306).

En estos modelos, se ha informado que PCO tales como el diazóxido, el pinacidilo y la cromakalima reducen la producción de insulina inducida por glucosa y/o presentan actividad miorrelejante como se describe por de Tullio et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 937-948.

La Tabla 1 representa los datos biológicos obtenidos con los nuevos derivados de benzopirano. La cromakalima, el diazóxido y el pinacidilo se usaron como compuestos de referencia.

Tabla 1

Efectos de los nuevos derivados de benzopirano sobre la secreción de insulina procedente de islotes pancreáticos de rata y sobre la actividad contráctil de los anillos aórticos de rata. Los resultados se expresan como media ± eem, n se refiere al número de muestras.

Compuestos	Secreción de insulina residual (%) [10 µM]		Actividad miorrelejante DE ₅₀ (µM)	
	X	Y		
	F	3-clorofenilo	28,0 ± 1,5 (23)	> 300 (4)
	Br	4-clorofenilo	25,7 ± 1,5 (23)	> 300 (4)
	F	3-metilfenilo	53,1 ± 3,6 (24)	7,3 ± 0,8 (4)
	Cl	4-metilfenilo	32,8 ± 1,9 (16)	> 30 (4)
	F	3-metoxifenilo	52,0 ± 2,3 (24)	62 ± 0,6 (4)
	Br	3-piridilo	44,3 ± 2,8 (23)	0,368 ± 0,029 (4)
Cromakalima	-	-	94,7 ± 4,3 (24)	0,13 ± 0,01 (7)
Diazóxido	-	-	71,7 ± 2,8 (38) ^b	23,8 ± 2,4 (10) ^b
Pinacidilo	-	-	96,0 ± 4,2 (20) ^c	0,35 ± 0,02 (11)

^a nd: no determinado. Resultados publicados: ^b ref. Becker et al., *Br. J. Pharmacol.*, 2001, 134, 375-385; ^c ref. Lebrun et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277, 156-162.

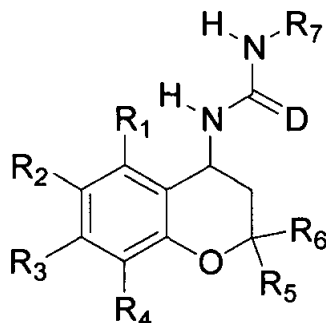
Los resultados obtenidos sobre islotes pancreáticos de rata indican que los derivados de benzopirano inhibían la secreción de insulina o ponían de manifiesto actividad miorrelejante. De acuerdo con la estructura química de los fármacos, la naturaleza del sustituyente en posición 4 parece ser importante para el efecto inhibitor sobre la liberación de insulina.

Los derivados de benzopirano de acuerdo con la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. En general, se obtienen resultados satisfactorios con una dosis de 0,05 a 1000 miligramos de un derivado de benzopirano de fórmula I, junto con vehículo, portador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador,

saborizante y similares fisiológicamente aceptables, en una forma de dosificación unitaria como requiere la práctica farmacéutica aceptada. La dosis exacta depende de muchos factores tales como el modo de administración y la forma en que se administra.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de benzopirano de la fórmula general



(I)

5

en la que:

D representa S u O;

- 10 R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, amino, ciano, cianometilo, perhalometilo, monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆,
sulfamilo, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilamino C₁₋₆, R₈-ariltio, R₈-
15 arilsulfinilo, R₈-arilsulfonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆, carbamoilo, carbamoilmetilo,
monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆-carbonilo, monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆-tiocarbonilo, ureido, monoalquil- o
dialquilamino C₁₋₆-carbonilamino, tioureido, monoalquil- o dialquilamino C₁₋₆-tiocarbonilamino, monoalquil- o
dialquilamino C₁₋₆-sulfonilo, carboxi, carboxi-alquilo C₁₋₆, acilo, R₈-arilo, R₈-aril-alquilo C₁₋₆, R₈-ariloxi;
R₅ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o, R₅ y R₆ tomados junto con el átomo de
carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros;
R₇ es 2-, 3- o 4-piridilo opcionalmente mono- o polisustituido con R₁ o
20 R₇ es 2- o 3-tienilo opcionalmente mono- o polisustituido sustituido con R₁ o
R₇ es fenilo mono- o polisustituido con R₁ con la excepción de R₇ que representa C₆H₅;
R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitro, amino, ciano, cianometilo,
perhalometilo;
25 o una de sus sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, o cualquier isómero óptico o
mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica o cualquier forma polimórfica y tautomérica.

2. Un derivado de benzopirano de acuerdo con la reivindicación 1 en el que D representa S.

3. Un derivado de benzopirano de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 seleccionado entre:

30

- R/S-4-(3-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Cloro-4-(3-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
R/S-4-(4-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Cloro-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
35 R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
R/S-4-(3-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Cloro-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Bromo-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
R/S-4-(4-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
40 R/S-6-Cloro-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Bromo-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
45 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
R/S-4-(3-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Cloro-4-(3-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
R/S-4-(4-Clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
R/S-6-Cloro-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,

- 5 R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 R/S-4-(3-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-4-(3-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 10 R/S-4-(4-Cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-4-(4-cianofenilaminotiocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 15 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-nitrofenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-trifluorometilfenilaminotiocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 20 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metoxifenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 25 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(2-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(3-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-3,4-Dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-3,4-dihidro-2,2-dimetil-4-(4-metilfenilaminocarbonilamino)-2H-1-benzopirano,
 R/S-4-(2-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-4-(2-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 35 R/S-4-(3-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Bromo-4-(3-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 R/S-4-(4-Clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-6-fluoro-2H-1-benzopirano,
 R/S-6-Cloro-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano,
 40 R/S-6-Bromo-4-(4-clorofenilaminocarbonilamino)-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopirano.

4. Derivados de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como sustancia terapéuticamente aceptable en el tratamiento de hiperinsulinemia y el tratamiento o la prevención de la diabetes.

5. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica o cualquier forma tautomérica junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema endocrino tales como hiperinsulinemia y diabetes, que comprende un derivado de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en forma de unidad de dosificación oral o una unidad de dosificación parental.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en la que dicho derivado de benzopirano se administra en forma de una dosis en un intervalo de aproximadamente 0,05 a 1000, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 500 y en especial en el intervalo de 50 a 200 mg al día.

9. Un derivado de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica para uso terapéutico.

10. Un derivado de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica para su uso terapéutico en el tratamiento de enfermedades del sistema endocrino, tales como hiperinsulinemia y diabetes.

5 11. Un derivado de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica para su uso como medicamento.

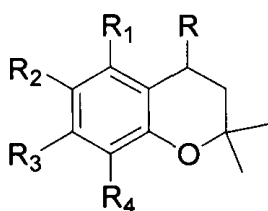
10 12. El uso de un derivado de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento.

15 13. El uso de un derivado de benzopirano de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, o cualquier isómero óptico o mezcla de isómeros ópticos, incluyendo una mezcla racémica, o cualquier forma tautomérica para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema endocrino, tales como hiperinsulinemia y diabetes.

20 14. Un proceso para la fabricación de un medicamento, en particular para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema endocrino, tales como hiperinsulinemia y diabetes, proceso que comprende la conformación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una forma de dosificación galénica.

25 15. Un método de preparación de un derivado de benzopirano de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende:

- la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

30 en la que R representa NH₂ y R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como para la fórmula (I), con un isotiocianato de fórmula (III)

35 $R_7-N=C=D$ (III)

en la que D representa S u O y R₇ se define como para la fórmula (I), para formar un derivado de benzopirano de fórmula (I); o

40 - la reacción de un compuesto de fórmula (II) en la que R representa -N=C=S y R₁, R₂, R₃ y R₄ se definen como para la fórmula (I), con una amina de fórmula (IV)

R_7-NH_2 (IV)

en la que R₇ se define como para la fórmula (I), para formar un derivado de benzopirano de fórmula (I).