VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Síntesis de benzopiranos dopaminérgicos y serotoninérgicos, y Síntesis de benzopiranos y quinoleínas citotóxicos.

Tesis Doctoral

Álvaro Bernabeu Sanchis

Valencia, febrero de 2025

Directores

Diego M. Cortes Martínez

Nuria Cabedo Escrig

Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación

Departamento de Farmacología

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Dr. Diego M. Cortes Martínez, Catedrático del Departamento de Farmacología de la Universitat de València y **Dra. Nuria Cabedo Escrig**, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Universitat de València,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por **D. Álvaro Bernabeu Sanchis**, titulado: *"Síntesis de benzopiranos dopaminérgicos y serotoninérgicos, y Síntesis de benzopiranos y quinoleínas citotóxicos",* para obtener el grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación de la Tesis para que sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Lo que firmamos en Burjassot (Valencia), a 17 de febrero de 2025.

DIEGO MIGUEL\| CORTES\| MARTINEZ
Firmado digitalmente por DIEGO MIGUEL\|CORTES\|MARTINEZ
Fecha: 2025.02.17 15:29:22 +01'00'

NURIA\| CABEDO \|ESCRIG
Firmado digitalmente por NURIA\|CABEDO\|ESCRIG
Fecha: 2025.02.17 15:29:41 +01'00'

Diego M. Cortes Martínez **Nuria Cabedo Escrig**

A mi familia

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis Diego Cortes y Nuria Cabedo. Gracias por haberme dado la oportunidad de formar parte de vuestro grupo de investigación y por permitirme desarrollar esta tesis. A lo largo de estos años, habéis mostrado gran disposición para guiarme en el camino, resolver mis dudas y ofrecerme valiosas sugerencias. Sin duda, gran parte de la culminación de esta tesis se debe a vuestra dedicación y compromiso.

A mis queridos compañeros de laboratorio: Laura, Ainhoa y Carlos, quienes día a día habéis compartido esta experiencia conmigo y la habéis hecho mucho más amena y agradable. Quiero también ofrecer mi agradecimiento al personal del Departamento de Farmacología por su gran colaboración.

A mi familia, especialmente mi padre, mi madre, mi hermano Carlos y Natalia. Gracias por vuestro apoyo inquebrantable y por el amor que siempre me habéis dado. El ejemplo que me habéis brindado día tras día me ha enseñado a ser una persona constante y trabajadora. Las palabras se quedan cortas para expresaros todo lo que siento. Sin vosotros, nada de esto habría sido posible.

En definitiva, gracias a todos los que me habéis acompañado en este camino y en mayor o menor medida habéis aportado vuestro grano de arena.

Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación

Departamento de Farmacología

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

La presente Tesis Doctoral ha sido financiada con los siguientes proyectos y ayudas:

1. **Desarrollo de nuevos moduladores multidiana de receptores nucleares y biomarcadores lipídicos para el tratamiento del síndrome metabólico y las comorbilidades asociadas** (PI21/02045, Instituto de Salud Carlos III). 01/01/2022- 31/12/2024.

2. **Diseño, síntesis y estudio farmacológico de nuevos medicamentos útiles para el tratamiento del síndrome metabólico, y las enfermedades cardiometabólicas asociadas** (CPI-22-265, Universitat de València, AICO/2021/081). 01/01/2021- 31/12/2023.

3. **Desarrollo químico y farmacológico de nuevos fármacos «multidiana» en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular asociada** (PI18/01450, Instituto de Salud Carlos III). 01/01/2019- 31/12/2022.

Álvaro Bernabeu Sanchis ha participado en la publicación de los siguientes artículos:

1. García A, Torres-Ruiz S, Vila L, Villarroel-Vicente C, **Bernabeu-Sanchis Á**, Eroles P, Cabedo N, Cortes D. Synthesis of 2-aminopropyl benzopyran derivatives as potential agents against triple-negative breast cancer. *RSC Med Chem*. 2023 Oct 4;14(11):2327-2341.

2. Vila L, Cabedo N, Villarroel-Vicente C, García A, **Bernabeu-Sanchis Á**, Hennuyer N, Staels B, Franck X, Figadère B, Sanz MJ, Cortes D. Synthesis and biological studies of "Polycerasoidol" and "trans-δ-Tocotrienolic acid" derivatives as PPARα and/or PPARγ agonists. *Bioorg Med Chem*. 2022 Jan 1;53:116532.

3. García A, Vila L, Marín P, **Bernabeu-Sanchis Á**, Villarroel-Vicente C, Hennuyer N, Staels B, Franck X, Figadère B, Cabedo N, Cortes D. Synthesis of 2-Prenylated Alkoxylated Benzopyrans by Horner-Wadsworth-Emmons Olefination with PPARα/γ Agonist Activity. *ACS Med Chem Lett*. 2021 Oct 6;12(11):1783- 1786.

4. **Bernabeu-Sanchis Á**, Mackenzie TA, Ramos MC, García A, Villarroel-Vicente C, Vila L, Tormo JR, Cabedo N, Cortes D. Synthesis of benzopyrans and quinolines containing a nitrogenated side chain with potential cytotoxicity against human cancer cell lines. *Bioorg Med Chem*. (submitted).

5. **Bernabeu-Sanchis Á**, Varela MJ, García A, Villarroel-Vicente C, Vila L, Loza MI, Brea J, Cortes D, Cabedo N. Synthesis and pharmacological activity of 2-propanamine benzopyrans as potential antipsychotic agents. *Bioorg Chem*. (submitted).

Resumen

La presente Tesis Doctoral, se centra en la síntesis de benzopiranos y quinoleínas con el fin de evaluar su potencial actividad frente a receptores dopaminérgicos y/o serotoninérgicos, así como su citotoxicidad frente a líneas celulares tumorales. Para ello, se han sintetizado derivados alquilnitrogenados conteniendo dichos heterociclos en base a trabajos previos y estudios de relación estructura química-actividad (REA). El trabajo se divide en tres capítulos y una sección de conclusiones, detallados a continuación.

En el **Capítulo I**, se recopilan todos los derivados de origen natural y sintético con núcleo benzopirano y quinoleína utilizados en clínica para poner en contexto la importancia de dichos heterociclos en el proceso de síntesis de nuevos candidatos a fármaco y que ocupan la atención de los investigadores del campo de Química Médica hoy en día. Entre los benzopiranos utilizados en clínica se encuentran: diosmina, troxerutina, acenocumarol, metoxaleno, crofelemero, nebivolol, flavoxato, pranlukast y ormeloxifeno. En el caso de las quinoleínas, actualmente se comercializan: quinina, cloroquina e hidroxicloroquina, quinolonas antibióticas, topotecan e irinotecan, saquinavir, indacaterol, montelukast, aripiprazol y pitavastatina.

En el **Capítulo II**, se realiza una introducción de la dopamina como neurotransmisor clave en el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC), las diferentes vías de transmisión dopaminérgica (nigroestriada, tuberoinfundibular y mesocorticolímbica) y los trastornos neurológicos asociados a alteraciones en dichas vías (Parkinson, enfermedad de Huntington y esquizofrenia). En este contexto, los agonistas dopaminérgicos son de interés en el tratamiento del Parkinson e hiperprolactinemia, mientras que los antagonistas dopaminérgicos y los agonistas parciales resultan útiles en el abordaje terapéutico de la esquizofrenia y demás trastornos neurológicos. El objetivo de este capítulo es la síntesis de benzopiranos 2-alquilamina y 2,4-dialquilamina con el fin de desarrollar nuevos compuestos con potencial utilidad en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados. Los compuestos sintetizados se evalúan en términos de afinidad por receptores D_2 y D_3 dopaminérgicos y 5-HT_{2A} serotoninérgicos mediante ensayos de competición por radioligando en células que expresan dichos receptores humanos. Los valores obtenidos de K_i (constante de equilibrio de disociación) se utilizan para proponer un estudio REA en base a los siguientes factores: (i) grupo

protector en posición C-6; (ii) benzopiranos 2-alquilamina, 4-alquilamina o 2,4-dialquilamina y; (iii) grupo amina introducido en posición C-2. Además, para benzopiranos 2-alquilamina se realizan ensayos funcionales para determinar el perfil farmacológico de agonista, antagonista o agonista parcial de los compuestos más activos sobre dichos receptores.

En el **Capítulo III**, se realiza una introducción sobre el cáncer, su clasificación en función del tejido afectado y el abanico de posibilidades terapéuticas disponibles hoy en día. Además, se describen compuestos con núcleo benzopirano y quinoleína activos frente a diferentes líneas celulares tumorales. El objetivo de este capítulo es la síntesis de benzopiranos y quinoleínas alquilnitrogenados con el fin de obtener derivados citotóxicos frente a las líneas tumorales de pulmón (A549), melanoma (A2058), hígado (HepG2), mama (MCF-7) y páncreas (Mia PaCa-2). Para benzopiranos, se describe la síntesis de compuestos 2-propanamida y 2-propanamina, así como derivados con cadena lateral elongada con una unidad de isopreno. Asimismo, se describe la síntesis de quinoleínas 2-sustituidas y 2,3-disustituidas como análogos de los benzopiranos. El efecto de los compuestos sintetizados sobre la viabilidad celular se evalúa mediante el método de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT). Los resultados se expresan en términos de dosis efectiva media (ED_{50}) y se utilizan para proponer un estudio REA en base a los siguientes factores: (i) núcleo benzopirano o quinoleína; (ii) grupo funcional amida o amina; (iii) grupo amina introducido en cadena lateral y; (iv) grupo protector en posición C-6.

Abstract

This Doctoral Thesis is focused on the synthesis of benzopyrans and quinolines to evaluate their potential activity against dopaminergic and/or serotonergic receptors, as well as their cytotoxicity against tumor cell lines. To this end, alkylnitrogen derivatives containing these heterocycles have been synthesised based on previous structure-activity relationship (SAR) studies. This work is divided into three chapters and a section of conclusions, detailed below.

Chapter I provides a comprehensive compilation of all the natural and synthetic derivatives with a benzopyran and quinoline scaffold that are used in clinical practice. This chapter contextualises the significance of these heterocycles in the synthesis of novel drug-candidates that have recently attracted interest from researchers in the field of Medicinal Chemistry. The following benzopyrans are employed in clinical practice: diosmin, troxerutin, acenocoumarol, methoxalene, crofelemer, nebivolol, flavoxate, pranlukast and ormeloxifene. With regard to quinolines, the following are currently used in clinics: quinine, chloroquine and hydroxychloroquine, antibiotic quinolones, topotecan and irinotecan, saquinavir, indacaterol, montelukast, aripiprazole and pitavastatin.

In **Chapter II**, dopamine is introduced as a key neurotransmitter in the functioning of the Central Nervous System (CNS), the different dopaminergic pathways (nigrostriatal, tuberoinfundibular, and mesocorticolimbic), as well as the neurological disorders associated with alterations in these pathways (Parkinson's disease, Huntington's disease, and schizophrenia). In this context, dopaminergic agonists are useful in the treatment of Parkinson's disease and hyperprolactinemia, while dopaminergic antagonists and partial agonists are useful in the treatment of schizophrenia and other neurological disorders. The aim of this chapter is the synthesis of 2-alkylamine and 2,4-dialkylamine benzopyrans in order to identify hit compounds in the treatment of the aforementioned disorders. The synthesised compounds are evaluated in terms of their affinity for D_2 and D_3 dopaminergic receptors and 5-HT_{2A} serotonergic receptors, through radioligand competition binding assays in cells expressing these human receptors. The K_i values (dissociation equilibrium constant) obtained are used to propose a SAR study based on the following factors: (i) protective group at C-6 position; (ii) 2-alkylamine, 4-

alkylamine, or 2,4-dialkylamine benzopyrans; and (iii) amine moiety introduced at C-2 position. Additionally, for 2-alkylamine benzopyrans, functional assays are performed to determine the pharmacological profile (agonist, antagonist, or partial agonist) of the most active compounds on these receptors.

Chapter III provides an introduction to cancer, its classification based on the affected tissue and the range of therapeutic possibilities available today. In addition, compounds with benzopyran and quinoline nuclei that are active against different tumor cell lines are described. The aim of this chapter is the synthesis of alkylnitrogenated benzopyrans and quinolines to obtain cytotoxic derivatives against lung (A549), melanoma (A2058), liver (HepG2), breast (MCF-7) and pancreas (Mia PaCa-2) tumor lines. For benzopyrans, the synthesis of 2-propanamide and 2-propanamine compounds is described, as well as derivatives elongated with an isoprene moiety. The synthesis of 2-substituted and 2,3-disubstituted quinolines as analogues of the benzopyrans is also detailed. The effect of synthesised compounds on cell viability was assayed by the 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium (MTT) method. Results are expressed in terms of the median effective dose (ED_{50}) and they are used to propose a SAR study based on the following factors: (i) benzopyran and/or quinoline core; (ii) amide or amine functional group; (iii) amine moiety introduced in the side chain; and (iv) protective group at C-6 position.

Resum

La present Tesi Doctoral, es centra en la síntesi de benzopirans i quinolines amb la finalitat d'avaluar la seua potencial activitat enfront de receptors dopaminèrgics i/o serotoninèrgics, així com la seua citotoxicitat enfront de línies cel·lulars tumorals. Amb aquesta finalitat, s'han sintetitzat derivats alquilnitrogenats contenint aquests heterocicles basant-se en estudis previs de relació estructura química-activitat (REA). El treball es divideix en tres capítols i una secció de conclusions, detallats a continuació.

Al **Capítol I**, es recopilen tots els derivats d'origen natural i sintètic amb nucli benzopirà i quinolina utilitzats en clínica, posant en context la importància d'aquests heterocicles en el procés de síntesi de nous candidats a fàrmac i que ocupen l'atenció dels investigadors del camp de la Química Mèdica hui dia. Entre els benzopirans utilitzats en clínica es troben: diosmina, troxerutina, acenocumarol, metoxaleno, crofelemero, nebivolol, flavoxat, pranlukast i ormeloxifeno. En el cas de les quinolines, actualment es comercialitzen: quinina, cloroquina i hidroxicloroquina, quinolones antibiòtiques, topotecan i irinotecan, saquinavir, indacaterol, montelukast, aripiprazol i pitavastatina.

Al **Capítol II**, es realitza una introducció de la dopamina com a neurotransmissor clau en el funcionament del Sistema Nerviós Central (SNC), les diferents vies de transmissió dopaminèrgica (nigroestriada, tuberoinfundibular i mesocorticolímbica), així com els trastorns neurològics associats a alteracions en estes vies (Parkinson, malaltia de Huntington i esquizofrènia). En este context, els agonistes dopaminèrgics són d'interés en el tractament del Parkinson i de la hiperprolactinemia, mentres que els antagonistes dopaminèrgics i els agonistes parcials resulten útils en l'abordatge terapèutic de l'esquizofrènia i altres trastorns neurològics. L'objectiu d'este capítol és la síntesi de benzopirans 2-alquilamina i 2,4-dialquilamina amb la finalitat de trobar compostos amb potencial utilitat en el tractament de l'esquizofrènia i trastorns associats. Els compostos sintetitzats s'avaluen en termes d'afinitat per receptors D_2 i D_3 dopaminèrgics i 5-HT_{2A} serotoninèrgics utilitzant assajos de competició front a radioligand en cèl·lules que expressen aquests receptors humans. Els valors obtinguts de K_i (constant d'equilibri de dissociació) s'utilitzen per a proposar un estudi REA en relació als següents factors: (i) grup protector en posició C-6; (ii) benzopirans 2-alquilamina, 4-alquilamina o 2,4-

dialquilamina i; (iii) grup amina introduït en posició C-2. A més, per a benzopirans 2-alquilamina es realitzen assajos funcionals per a determinar el perfil farmacològic d'agonista, antagonista o agonista parcial dels compostos més actius sobre estos receptors.

Al **Capítol III**, es realitza una introducció sobre el càncer, la seua classificació en funció del teixit afectat i les possibilitats terapèutiques disponibles hui dia. A més, es descriuen compostos amb nucli benzopirà i quinolina actius enfront de diferents línies cel·lulars tumorals. L'objectiu d'este capítol és la síntesi de benzopirans i quinolines alquilnitrogenats amb la finalitat d'obtindre derivats citotòxics enfront de les línies tumorals de pulmó (A549), melanoma (A2058), fetge (HepG2), mama (MCF-7) i pàncrees (Mia PaCa-2). Per a benzopirans, es descriu la síntesi de compostos 2-propanamida i 2-propanamina, així com derivats amb cadena lateral elongada amb una unitat d'isoprè. A més, es descriu la síntesi de quinolines 2-substituïdes i 2,3-disubstituïdes com a anàlegs dels benzopirans. L'efecte dels compostos sintetitzats sobre la viabilitat cel·lular s'avalua mitjançant el mètode de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazoli (MTT). Els resultats s'expressen en termes de dosi efectiva mitjana (ED_{50}) i s'utilitzen per a proposar un estudi REA en relació als següents factors: (i) nucli benzopirà i/o quinolina; (ii) grup funcional amida o amina; (iii) grup amina introduït en cadena lateral i; (iv) grup protector en posició C-6.

Abreviaturas

4-DMAP - 4-dimetilaminopiridina
5-HT - 5-hidroxitriptamina
A2058- Línea celular de carcinoma de piel o melanoma
A549 - Línea celular de carcinoma pulmonar
AcOEt - Acetato de Etilo
AcOH - Ácido Acético
ADN - Ácido Desoxirribonucleico
AMPc - Adenosina Monofosfato Cíclico
Amy - Amígdala
Asp - Ácido Aspártico
ATV - Área Ventral Tegmental
BBr_3 - Tribromuro de Boro
BO - Bulbo Olfatorio
$CDCl_3$ - Cloroformo Deuterado
CE - Cuerpo Estriado
Células CHO - cells derived Chinese Hamster Ovary (células derivadas de Ovario de Hamster Chino)
CF - Corteza Frontal
$(CH_2)_2Cl_2$ - Dicloroetano
CH_2Cl_2 - Diclorometano
$CH_3C(MgBr)=CH_2$ - Bromuro de Isopropenil Magnesio
CM - Cuerpos Mamilares
COMT - Catecol *O*-metiltransferasa
Cys - Cisteína
DIBAL-H - Hidruro de Diisobutilaluminio
DMF - Dimetilformamida
DMSO - Dimetilsulfóxido
RD - Receptores Dopaminérgicos
EC_{50} - Concentración efectiva media
EDTA - Ácido Etilendiaminotetraacético
EFG - Especialidad Farmacéutica Genérica
EIMS - Electron Ionization Mass Spectrometry (espectrometría de masas por ionización electrónica)
E_{max}- Eficacia máxima
EPS - Síntomas Extrapiramidales
ER - Estrogen Receptor (receptor estrogénico)
ERO - Especie Reactiva de Oxígeno
ESI - Electrospray Ionization (ionización por electrospray)
Et_3N - Trietilamina
EtOH - Etanol
Fe - Hierro
GABA - Ácido Gamma-aminobutírico
G_i - Proteína G inhibitoria
GLOBOCAN - Global Cancer Observatory
G_s - Proteína G estimuladora
HCl - Ácido Clorhídrico
HCHO - Formaldehído
HCOOH - Ácido Fórmico

HepG2- Línea celular de carcinoma de hígado
Hex - Hexano
HMG-CoA - hidroximetilglutaril coenzima A
HREIMS - High-Resolution Electron Ionization Mass Spectrometry (espectrometría de masas de ionización por electropulverización de alta resolución)
HT - Hipotálamo
HTRF - Homogeneous Time Resolved Flourescence (Flourescencia homogénea resuelta en el tiempo)
IC - Islas de Calleja
Ile - Isoleucina
K_2CO_3 - Carbonato de Potasio
KOH - Hidróxido de Potasio
L/L - Líquido/Líquido
LC-MS/MS - Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (cromatografia líquida con espectrometría de masas)
LDL - Low Density Lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad)
Leu - Leucina
M - Mesencéfalo
MAO-B - Monoaminooxidasa B
MCF-7 - Línea celular de carcinoma de mama
$MeC(OEt)_3$ - Trietilortoacetato
MeOH - Metanol
Mia PaCa-2 - Línea celular de carcinoma pancreático
MMS - Metilmetanosulfonato
MS - Espectrometría de masas
MSA - Metabolitos Secundarios Activos
MTT - 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5,-difenil tetrazolio
NA - No Activo
$NaBH(OAc)_3$ - Triacetoxiborohidruro de sodio
$NaBH_4$ - Borohidruro de sodio
nAc - Núcleo Accumbens
NH_4Cl - Cloruro de amonio
NIT - Núcleos Intralaminares del Tálamo
***p*-$F(Ph)CH_2Cl_2$** - Cloruro de *para*-fluorobencilo
***p*-TSA** - Ácido *para*-Toluenesulfónico
PDB - Protein Data Bank (Base de datos de proteínas)
PEI - Polietilenamina
$PhCH_2Cl_2$ - Cloruro de Bencilo
Phe - Fenilalanina
$POCl_3$ - Cloruro de Fosforilo
PPAR - Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (receptores activados por proliferadores de peroxisomas)
REA - Relación Estructura Actividad
RMN - Resonancia Magnética Nuclear
RMN ^{13}C - Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN ^{1}H - Resonancia Magnética Nuclear de Protón
Ser - Serina
SERMs - Selective Estrogen Receptor Modulators (moduladores selectivos de receptores estrogénicos)
SIDA - Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SMCL - Sistema Mesocorticolímbico
SN - Sustancia Nigra
SN2 - Sustitución Nucleofílica Tipo 2
SNC - Sistema Nervioso Central
SNc - Sustancia Nigra compacta
SNP - Sistema Nervioso Periférico
SO_2 - Dióxido de azufre
$SOCl_2$ - Cloruro de tionilo
SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
T - Tálamo
THF - Tetrahidrofurano
TNBC - Triple-Negative Breast Cancer (cancer de mama triple negativo)
TNM - Tumor, Node, Metastases (tumor, ganglio, metástasis)
Tyr - Tirosina
UHPLC - Ultra-High Performance Liquid Chromatography (cromatografía líquida de ultra-alta resolución)
Val - Valina
VIH - Virus de Inmunodeficiencia Humana
Zn - Zinc

Índice

Introducción y Objetivos 3

Capítulo I. Moléculas bioactivas de estructura benzopirano y quinoleína

I.1. Generalidades 7

I.2. Benzopiranos 7

I.3. Quinoleínas 12

Capítulo II: Síntesis de benzopiranos con actividad dopaminérgica y/o serotoninérgica

II.1. Antecedentes bibliográficos 19

II.1.1 Receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos 19

II.1.2 Moléculas con esqueleto benzopirano con actividad dopaminérgica y/o serotoninérgica 28

II.2. Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina y actividad sobre receptores hD_2, hD_3 y h5-HT_{2A} 30

II.2.1 Síntesis 30

II.2.1.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina 30

II.2.1.2 Mecanismo de síntesis: obtención del núcleo benzopirano 32

II.2.1.3 Mecanismo de síntesis: obtención de benzopiranos 2-alquilamina 33

II.2.2 Estudios *in-vitro* 37

II.2.2.1 Ensayos de competición con radioligando 37

II.2.2.2 Ensayos funcionales: agonismo/antagonismo 40

II.2.3 Modelización molecular 43

II.3. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina y actividad sobre receptores hD_2, hD_3 y h5-HT_{2A} 44

II.3.1 Síntesis 44

II.3.1.1 Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina 44

II.3.1.2 Mecanismo de síntesis: obtención de benzopiranos 2,4-dialquilamina 49

II.3.2 Estudios *in-vitro* 53

II.3.2.1 Ensayos de competición con radioligando 53

II.3.3 Modelización molecular 56

II.4 Discusión de resultados 58

II.5. Parte experimental 60

II.5.1 Equipos utilizados 60

II.5.2 Síntesis 61
II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina 61
II.5.2.2 Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina 76
II.5.3 Estudios *in-vitro* 123

Capítulo III: Síntesis de benzopiranos y quinoleínas con actividad antitumoral

III.1. Antecedentes bibliográficos 129
III.1.1 Estrategias de terapia antitumoral 129
III.1.2 Moléculas con esqueleto benzopirano y quinoleína con actividad antitumoral 132
III.2. Síntesis de benzopiranos y quinoleínas con actividad antitumoral 136
III.2.1 Síntesis 136
III.2.1.1 Síntesis de derivados con núcleo benzopirano 136
III.2.1.2 Síntesis de derivados con núcleo quinoleína 138
III.2.1.3 Mecanismo de síntesis 140
III.2.2 Estudios *in-vitro* 144
III.2.3 Discusión de resultados 149
III.3. Parte experimental 151
III.3.1 Equipos utilizados 151
III.3.2 Síntesis de benzopiranos y quinoleínas 151
III.3.3 Estudios *in-vitro* 167

Conclusiones 171

Bibliografía 175

Anexos

Anexo I: Espectros de benzopiranos 2-alquilamina 189
Anexo II: Espectros de benzopiranos 2,4-dialquilamina (series a-d) 211
Anexo III: Espectros de benzopiranos y quinoleínas con actividad antitumoral 269

Lista de Figuras, Esquemas y Tablas

Figura 1.	Núcleos benzopirano y quinoleína.	7
Figura 2.	Estructuras de núcleo benzopirano.	8
Figura 3.	Benzopiranos antivaricosos.	8
Figura 4.	Benzopiranos anticoagulantes.	9
Figura 5.	Benzopiranos fotosensibilizantes.	9
Figura 6.	Benzopirano antidiarreico.	10
Figura 7	Benzopirano antihipertensivo	10
Figura 8.	Principios activos con heterociclo benzopirano: troglitazona, polycerasoidol, flavoxato, pranlukast y ormeloxifeno	11
Figura 9.	Estructuras de núcleo quinoleína.	12
Figura 10.	Quinoleínas antimaláricas.	12
Figura 11.	Quinolonas antibióticas.	13
Figura 12.	Pirrolo-quinoleínas antitumorales.	13
Figura 13.	Principios activos con heterociclo quinoleína: saquinavir, montelukast e indacaterol.	14
Figura 14.	Principios activos con heterociclo quinoleína: aripiprazol y pitavastatina.	15
Figura 15.	Ruta principal de biosíntesis de la dopamina en el SNC.	19
Figura 16.	Receptores dopaminérgicos "D_1 y D_2 like": morfología y señalización.	20
Figura 17.	Vías de transmisión dopaminérgica.	22
Figura 18.	Abordaje terapéutico del Parkinson por acción directa.	24
Figura 19.	Abordaje terapéutico del Parkinson por acción indirecta.	25
Figura 20.	Primera y segunda generación de antipsicóticos.	27
Figura 21.	Benzopiranos con actividad dopaminérgica (D_2) y serotoninérgica (5-HT_{2A}) en ensayos preclínicos.	28
Figura 22.	Isoquinoleínas dopaminérgicas sintetizadas por nuestro grupo de investigación.	28
Figura 23.	Benzopiranos 2-alquilamina, 4-alquilamina y 2,4-dialquilamina como potenciales agentes antipsicóticos.	29
Figura 24.	Mecanismo de síntesis del núcleo benzopirano.	32
Figura 25.	Mecanismo de reducción tipo Clemmensen para la obtención de dihidrobenzopiranos.	33
Figura 26.	Mecanismo de reacción de Williamson para la *O*-protección del fenol libre.	34

Figura 27. Mecanismo de reducción del éster etílico con DIBAL-H para la obtención de aldehídos. 34

Figura 28. Mecanismo de aminación reductiva para la obtención de benzopiranos 2-alquilamina. 35

Figura 29. Mecanismo de *O*-desprotección con BBr_3 para la obtención de derivados con fenol libre. 36

Figura 30. Estudio del comportamiento agonista parcial para **9b (A)** y del comportamiento antagonista para **9f (B)**. 42

Figura 31. Visión espacial de las interacciones de los benzopirano 2-alquilamina activos con RD_2 **(A)** y R5-HT_{2A} **(B)**. 43

Figura 32. Mecanismo de condensación de la benzopirano-4-ona con amina para la obtención del derivado imina. 49

Figura 33. Mecanismo de reducción de imina con $NaBH_4$ para la obtención de amina secundaria. 50

Figura 34. Conformaciones obtenidas en la síntesis de la benzopirano 4-alquilamina: 2S4R, 2R4S, 2S4S, 2R4R. 50

Figura 35. Mecanismo de *N*-metilación Eschweiler-Clarke para la obtención de aminas terciarias. 51

Figura 36. Hidrólisis del éter en medio ácido para la obtención de derivados con fenol libre. 52

Figura 37. Visión espacial de las interacciones de los benzopirano 2,4-dialquilamina activos para RD_2 **(A)** y R5-HT_{2A} **(B)**. 57

Figura 38. Estudio REA de actividad dopaminérgica y/o serotoninérgica de benzopiranos alquilamina 59

Figura 39. Incidencia y mortalidad del cáncer en 2022. 131

Figura 40. Benzopiranos y quinoleínas naturales citotóxicos. 133

Figura 41. Benzopiranos y quinoleínas síntéticos citotóxicos en ensayos preclínicos. 134

Figura 42. Derivados de la camptotecina utilizados en clínica, inhibidores de la topoisomerasa I. 134

Figura 43 Benzopiranos y quinoleínas alquilnitrogenados como potenciales agentes citotóxicos. 135

Figura 44. Mecanismo de hidrólisis básica de éster para la obtención del ácido carboxílico. 140

Figura 45. Mecanismo de obtención de cloruro de ácido con $SOCl_2$. 140

Figura 46. Mecanismo de obtención de amida a partir de cloruro de ácido. 141

Figura 47. Mecanismo de reacción de Grignard para la obtención del alcohol alílico intermedio. 141

Figura 48. Mecanismo de reacción Johnson-Claisen para la obtención de derivado con cadena lateral de siete átomos de carbono. 142

Figura 49. Mecanismo de reacción Friedländer para la obtención quinoleínas 2-sustituidas y 2,3-disustituidas. 143

Figura 50. Curvas de dosis-respuesta de benzopiranos activos para A549, A2058, HepG2, MCF-7 y Mia PaCa-2 (**45a-d, 46a-d, 8a, 8b, 49a, 49b)**. 147

Figura 51. Curvas de dosis-respuesta de quinoleínas activas para A549, A2058, HepG2 y MCF-7 (**56a, 56b**, **57a, 57b**). 148

Figura 52. Estudio REA de citotoxicidad de los derivados nitrogenados. 150

Tabla 1. Tipos de receptores dopaminérgicos. 21

Tabla 2. Parámetro de afinidad de unión K_i (nM) de los benzopiranos 2-alquilamina para receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y receptores dopaminérgicos D_2 y D_3. 38

Tabla 3. Valores de potencia (EC_{50}) y eficacia (% E_{max}) para agonistas, y valores de potencia (K_B) para antagonistas. 41

Tabla 4. Potencia (EC_{50}) y eficacia (E_{max}) de dopamina en ausencia y en presencia de **9b** y **9f** a concentración 10 μM. 42

Tabla 5. Parámetro de afinidad de unión K_i (nM) de los benzopiranos 2,4-dialquilamina activos para receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y receptores dopaminérgicos D_2. 54

Tabla 6. Valores de ED_{50} (μg/mL) de benzopiranos frente a un panel de diferentes líneas celulares tumorales de humano: A549, A2058, HepG2, MCF-7 y Mia PaCa-2. 145

Tabla 7. Valores de ED_{50} (μg/mL) de quinoleínas frente a un panel de diferentes líneas celulares tumorales de humano: A549, A2058, HepG2, MCF-7 y Mia PaCa-2. 146

Esquema 1. Síntesis del dihidrobenzopirano **1**. 31

Esquema 2. Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina 31

Esquema 3. Síntesis de las iminas **13**-**16**. 44

Esquema 4. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie a). 45

Esquema 5. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie b). 46

Esquema 6. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie c). 47

Esquema 7. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie d). 48

Esquema 8. Síntesis de benzopirano-amidas y benzopirano-aminas con cadena lateral de tres carbonos. 137

Esquema 9. Síntesis de benzopirano-aminas con cadena lateral de siete carbonos. 137

Esquema 10. Síntesis de quinoleínas 2-sustituidas o 2,3-disustituidas contendiendo diferentes motivos amina. 139

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

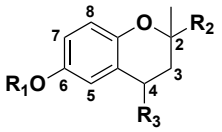
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El **objetivo general** de esta tesis es la síntesis de derivados con núcleos benzopirano y quinoleína con función nitrogenada en diferentes posiciones con el fin de evaluar su potencial actividad en receptores dopaminérgicos y/o serotoninérgicos, así como su citotoxicidad frente a líneas celulares tumorales.

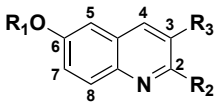
Con este fin, se establecieron los siguientes **objetivos específicos**:

1. Síntesis y actividad dopaminérgica y serotoninérgica de benzopiranos alquilamina.
- Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina.
- Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina.
- Estudios *in-vitro* para determinar la afinidad sobre receptores D_2 y D_3 dopaminérgicos y/o 5-HT_{2A} serotoninérgicos.
- Estudios funcionales para determinar el perfil agonista o antagonista de los compuestos activos.

2. Síntesis y actividad citotóxica de benzopiranos y quinoleínas alquilnitrogenados.
- Síntesis de benzopiranos 2-propanamida, 2-propanamina y derivados con una unidad de isopreno en cadena lateral.
- Síntesis de quinoleínas 2-sustituidas y 2,3-disustituidas alquilnitrogenadas.
- Estudio *in-vitro* de citotoxicidad de los compuestos frente a las líneas celulares tumorales: A549 (pulmón), A2058 (melanoma), HepG2 (hígado), MCF-7 (mama) y Mia PaCa-2 (páncreas).



Benzopirano



Quinoleína

Capítulo I.

Moléculas bioactivas de estructura benzopirano y quinoleína

Capítulo I. Moléculas bioactivas de estructura benzopirano y quinoleína

I.1 Generalidades

Desde tiempos inmemorables, el ser humano utiliza los recursos de la naturaleza para el abordaje de diferentes tipos de afecciones de la salud. Dichas fuentes de tratamiento son los metabolitos secundarios activos o MSA. Los MSA son moléculas naturales activas obtenidas por biosíntesis a partir de los metabolitos primarios (glúcidos, lípidos y aminoácidos). Pueden tener origen animal, vegetal, microbiano y/o marino y su localización suele ser específica de una parte u órgano de la materia prima. La tecnología disponible hoy en día nos permite el aislamiento del MSA, su elucidación estructural y el estudio y atribución de propiedades farmacológicas a una molécula en concreto. Debido a la potencial actividad que poseen, muchos MSA se utilizan en terapéutica como medicamentos para el tratamiento de diferentes afecciones. Además, otros MSA, son inspiradores para la síntesis de nuevos principios activos [1].

En este capítulo, se hace una recopilación de los medicamentos comercializados que tienen en su estructura un esqueleto benzopirano o quinoleína (**Figura 1**). Dichos heterociclos están presentes en la estructura de numerosos MSA y se les atribuyen propiedades farmacológicas como venotónicas, anticoagulantes, fotosensibilizantes, antidiarreicas, antibióticas y antipalúdicas, entre otras. A su vez, mediante procesos de síntesis, estudio farmacológico y planteamiento de estudios de Relación Estructura Química-Actividad (REA), se han obtenido principios activos con anillos benzopirano y quinoleína en su estrutura.

Benzopirano Quinoleína

Figura 1. Núcleos benzopirano y quinoleína.

I.2 Benzopiranos

El núcleo benzopirano o cromano es un *O*-heterociclo formado por la unión de un benceno y un anillo pirano. Se trata de un motivo estructural ampliamente encontrado en el esqueleto de diversos productos naturales y su potencial actividad farmacológica ha despertado el interés por la síntesis de derivados con este núcleo [2]. En función de la

localización del átomo de oxígeno en el heterociclo podemos encontrar: benzopiranos, 2*H*-benzopiranos, 4*H*-benzopiranos, benzopiranos-4-onas y cumarinas [3] (**Figura 2**).

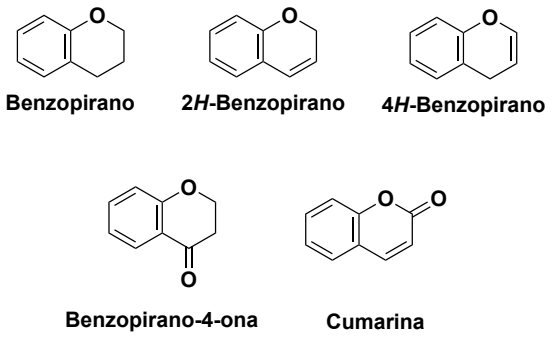


Figura 2. Estructuras de núcleo benzopirano.

Benzopiranos utilizados en terapia antivaricosa. La diosmina y la troxerutina (**Figura 3**) se utilizan en el tratamiento y prevención de hemorroides, venas varicosas y problemas de circulación (éstasis venosa). La diosmina abunda en varias especies del género *Citrus* (Rutaceae), mientras que la troxerutina deriva de la rutina (*Sophora Japonicum*, Fabaceae). Tienen efecto venotónico y vasoprotector (produciendo una venoconstricción, aumento de la resistencia de los vasos y disminución de su permeabilidad) [4,5]. En España, la diosmina se comercializa con el nombre Daflon®, Variliv® y Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFGs), mientras que la troxerutina como Venoruton® y Variliv®.

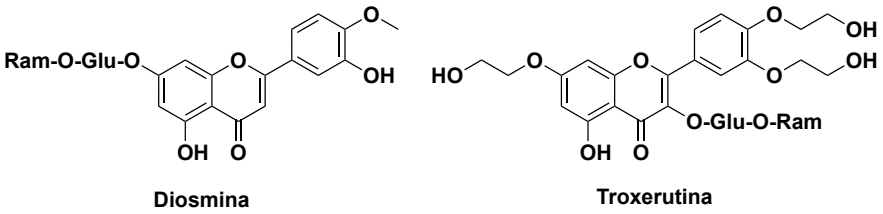


Figura 3. Benzopiranos antivaricosos.

Benzopiranos utilizados en terapia anticoagulante. La cumarina o 1-benzopirano-2-ona se encuentra como metabolito secundario en numerosas especies de plantas. La unión de dos unidades de 4-hidroxicumarina da lugar al dímero dicumarol, derivado con propiedades anticoagulantes [6]. Dicha actividad se descubrió por las muertes por hemorragias en los animales de ganado que las ingerían [7,8]. En base a la estructura del dicumarol, se obtuvieron análogos de síntesis 4-hidroxicumarina como son la warfarina y el acenocumarol (Sintrom®) (**Figura 4**). El acenocumarol está indicado para el tratamiento y profilaxis de procesos tromboembólicos y se trata del anticoagulante oral

más prescrito hoy en día. Son moléculas con analogía estructural con la vitamina K (cofactor en la síntesis y activación de factores de coagulación II, VII, IX y X). Su efecto anticoagulante se debe a la inhibición competitiva con la vitamina K, por lo que también se les conoce como antivitamina K [9].

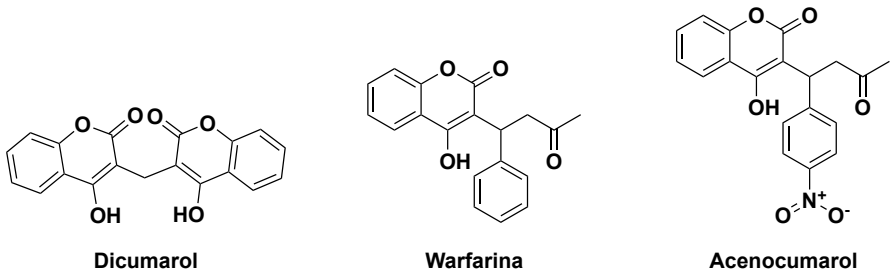


Figura 4. Benzopiranos anticoagulantes.

Benzopiranos fotosensibilizantes. Las furocumarinas o psoralenos son moléculas naturales con núcleo benzopirano combinado con un furano. Es el compuesto bioactivo principal de las semillas de *Cullen corylifolium* (Fabaceae), y está presente en muchos vegetales y frutos como *Apium graveolens* (Apiaceae) y *Ficus carica* (Moraceae) En presencia de radiación ultravioleta, tienen efecto fotosensibilizante. Un ejemplo es el metoxaleno (**Figura 5**), furocumarina metoxilada en el C-8 del benzopirano. Se utiliza para el tratamiento paliativo del linfoma cutáneo de células T en estadío avanzado [10]. En España es de uso hospitalario y se comercializa como Uvadex® y está indicado para uso extracorporal en el tratamiento paliativo de las manifestaciones del linfoma cutáneo de células T en estadio avanzado, solo en aquellos pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento.

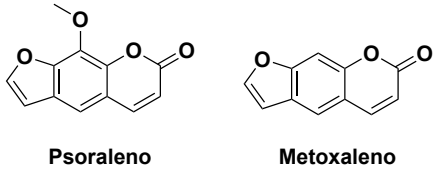


Figura 5. Benzopiranos fotosensibilizantes.

Benzopiranos utilizados como antidiarreicos. Crofelemero es una proantocianidina extraída de la savia de *Croton lechleri* (Euphorbiaceae), planta de la selva amazónica (**Figura 6**). Está indicado para el alivio sintomático de la diarrea no infecciosa en pacientes adultos con VIH/SIDA que reciben terapia antirretroviral [11] y se comercializa bajo el nombre comercial Mytesi® desde 2012 en Estados Unidos.

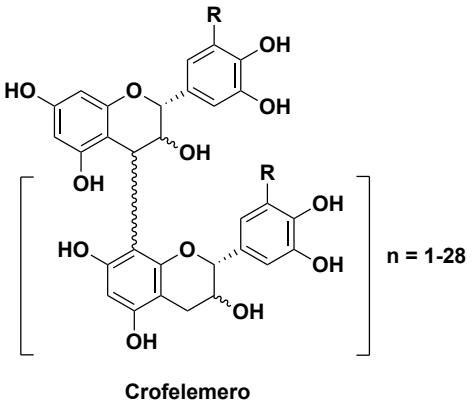


Figura 6. Benzopirano antidiarreico.

Benzopiranos utilizados como antihipertensivos. El nevibolol es una molécula que consta de dos anillos benzopirano 2,7-disustituidos unidos por una cadena lateral alifática en posición C-2 (**Figura 7**). En cuanto a su mecanismo de acción, es un betabloqueante de tercera generación, caracterizado por su antagonismo cardioselectivo de los receptores β1 (disminución de la resistencia vascular periférica y efecto depresor cardíaco) y su agonismo para receptores β3 (aumenta la producción de óxido nítrico, agente vasoactivo) [12,13]. El nevibolol está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y de la insuficiencia cardiaca crónica estable de leve a moderada y se comercializa en España bajo los nombres comerciales Lovibon®, Silostar®, Insucor® y especialidades farmacéuticas genéricas (EFG).

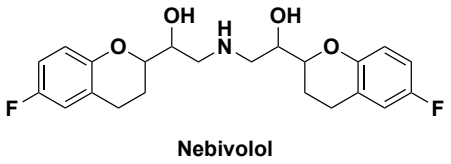


Figura 7. Benzopirano antihipertensivo.

Benzopiranos utilizados como hipoglucemiantes. La troglitazona es un derivado del ácido clofíbrico (**Figura 8**), agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma gamma PPARγ, implicados en la homeostasis de la glucosa, en la sensibilidad a receptores de insulina y el metabolismo lipídico [14]. Esta tiazolidindiona se comercializó con indicación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, pero se retiró del mercado por problemas de toxicidad hepática [15]. Nuestro grupo de investigación demostró que el polycerasoidol, metabolito aislado de la corteza de tallo de *Polyalthia cerasoides* (Annonaceae) [16], mostró agonismo dual para los receptores PPARα/γ quedando demostrada su capacidad para regular el metabolismo de lípidos y

glúcidos, respectivamente [17]. Todo ello llevó a la posterior síntesis de derivados de síntesis de este metabolito con esqueleto de benzopirano prenilado [18].

Benzopiranos utilizados como anticolinérgicos. El flavoxato es un antagonista de los receptores muscarínicos de acetilcolina que reduce el tono del músculo liso de la vejiga, por lo que resulta útil en problemas de vejiga hiperactiva, urgencia urinaria, nocturia y problemas de incontinencia [19]. En cuanto a su estructura, posee un núcleo benzopirano-4-ona 2,3,8-trisustituido (**Figura 8**). En España se comercializa como Uronid®.

Benzopiranos utilizados como agentes antiasmáticos. El pranlukast es un antagonista del receptor de leucotrienos, cuya activación produce broncoconstricción, inflamación y formación de edemas. No son broncodilatadores propiamente dichos, sino que previenen la broncoconstricción y están indicados para el tratamiento de mantenimiento del asma en combinación con glucocorticoides y agonistas β2 inhalados [20]. El pranlukast está comercializado en Japón (**Figura 8**).

Benzopiranos utilizados como contraceptivos. El ormeloxifeno pertenece al grupo de moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs) y actúa como agonista a nivel de hueso y cardiovascular (ERβ) y antagonista en útero y mama (ERα). Se comercializa en India como contraceptivo [21] (**Figura 8**).

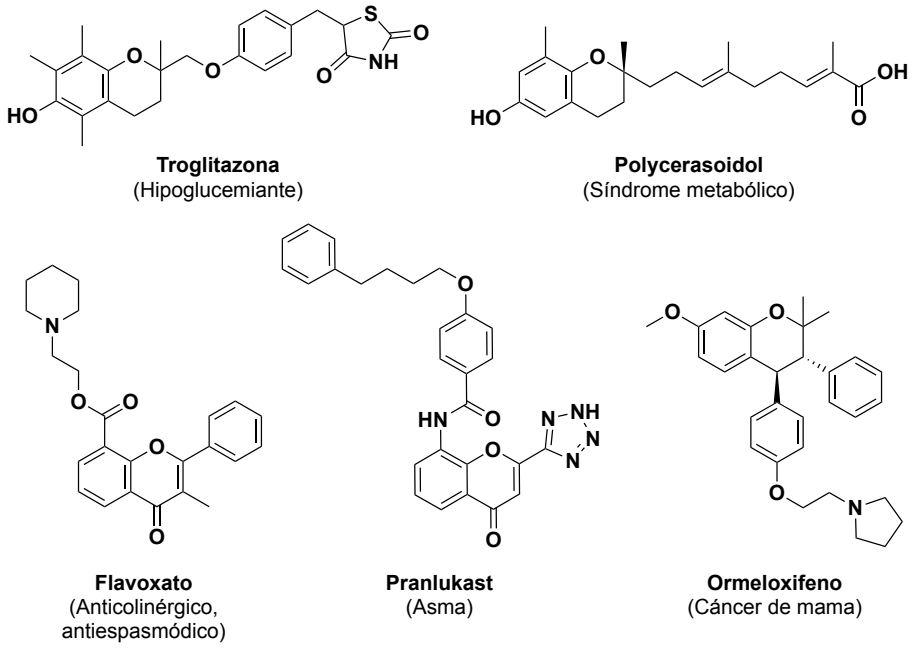


Figura 8. Principios activos con heterociclo benzopirano: troglitazona, polycerasoidol, flavoxato, pranlukast y ormeloxifeno.

I.3 Quinoleínas

El núcleo quinoleína es un heterociclo nitrogenado formado por la unión de un benceno y un anillo piridina. Existen diferentes isómeros que contienen dicho núcleo, como: quinoleína, 1,2,3,4-tetrahidroquinoleína y quinoleína-4-ona [22] (**Figura 9**). La gran variedad de posibilidades que ofrece este heterociclo y el amplio espectro de actividades biológicas descritas hacen que el núcleo quinoleína se encuentre en muchos MSA y fármacos. Además, se trata de uno de los esqueletos más utilizados en el área de la Química Médica [23].

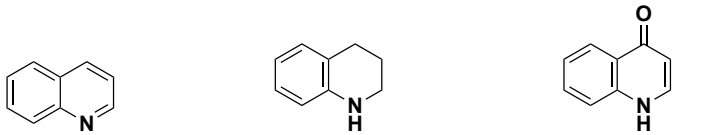


Figura 9. Estructuras de núcleo quinoleína.

Quinoleínas utilizadas como antipalúdicas. La quinina es una quinoleína obtenida de la raíz de diferentes especies del género *Cinchona* (Rubiaceae) en 1820 [24]. Durante muchos años, esta 4-arilaminoalcohol-quinoleína fue el primer agente de tratamiento de la malaria o paludismo, enfermedad parasitaria causada por protozoos del género *Plasmodium* [25]. Posteriormente, se sintetizaron derivados 4-aminoquinoleínas como la cloroquina (1934) y la hidroxicloroquina (1946) [26,27] (**Figura 10**). Todas ellas deben su acción antipalúdica a la inhibición de la polimerización del grupo hemo en las vacuolas digestivas del parásito, produciendo una acumulación del mismo, que resulta tóxico para el parásito [26]. En España, la cloroquina se comercializa como Resochin® y la hidroxicloroquina como Dolquine®. Ambos principios activos están indicados en el tratamiento y profilaxis del paludismo. Además, presentan indicaciones para el abordaje terapéutico de la artritis reumatoide y del lupus eritematoso (hidroxicloroquina).

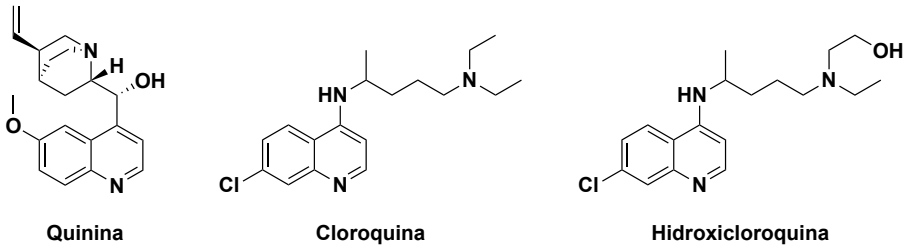


Figura 10. Quinoleínas antimaláricas.

Quinoleínas utilizadas como antibióticos. En 1962, en el proceso de síntesis de la cloroquina, se describió el ácido nalixídico (1,8-naftiridina) como subproducto de síntesis. Sus propiedades bactericidas contra Gram negativas (Gram –) justificaron su uso para infecciones del tracto genitourinario [28]. En décadas posteriores se sintetizaron derivados 6-fluoroquinolonas de segunda generación (norfloxacino y ciprofloxacino), de tercera generación (levofloxacino) y de cuarta generación (moxifloxacino), caracterizados por tener un mayor espectro, incluso sobre Gram + [29] (**Figura 11**). Su utilidad como antibióticos se debe a modificaciones en el ADN de la bacteria por inhibición de dos enzimas claves en su viabilidad: la ADN girasa y la topoisomerasa IV [30]. Todas las fluoroquinolonas anteriormente mencionadas se comercializan en España.

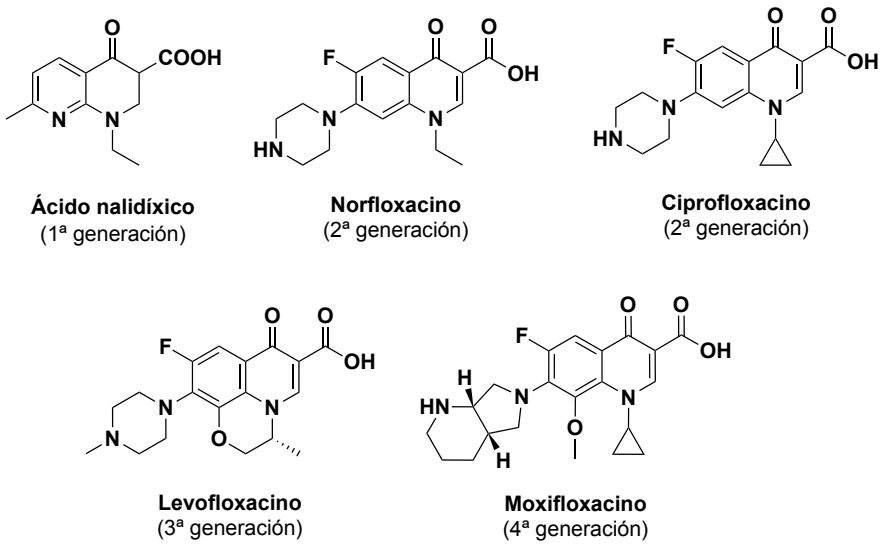


Figura 11. Quinolonas antibióticas.

Quinoleínas utilizadas como agentes antitumorales. La camptotecina es un alcaloide pirrolo-quinoleína obtenido de la corteza del árbol chino *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae), con propiedades antitumorales por inhibición de la topoisomerasa I. Como derivados de síntesis se obtuvieron el topotecán y el irinotecán (**Figura 12**).

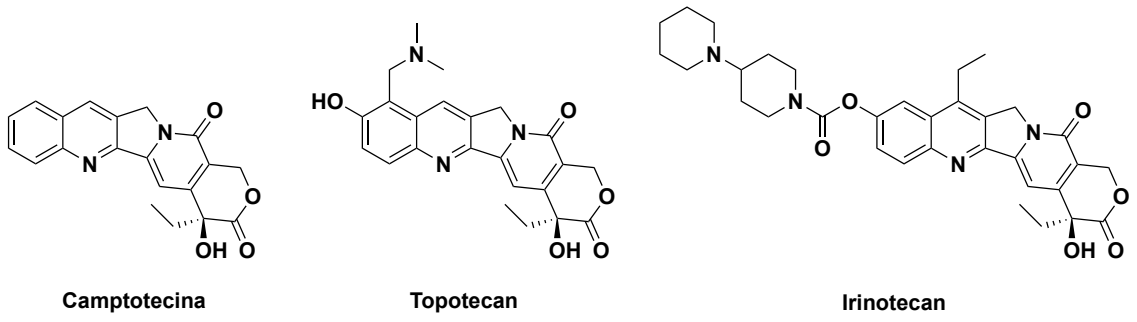


Figura 12. Pirrolo-quinoleínas antitumorales.

En España son medicamentos de uso hospitalario y están indicados para el tratamiento del cáncer de pulmón y el carcinoma colorrectal metastásico, respectivamente [23].

Quinoleínas utilizadas como antirretrovirales. El saquinavir es una carboxamida inhibidora de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (**Figura 13**). Por su mecanismo de acción, bloquean competitivamente el sitio de unión de la proteína en etapas tardías de la replicación viral, dando lugar a partículas virales inmaduras y no infecciosas. Está indicado para el tratamiento de VIH en pacientes adultos en combinación con ritonavir (inhibidor de proteasa que mejora su biodisponibilidad) y otros antirretrovirales [31]. En España es de uso hospitalario y se comercializó como Invirase®.

Quinoleínas utilizadas como agentes antiasmáticos. El montelukast es una 7-cloroquinoleína-2-sustituida derivada del leucotrieno D_4 (**Figura 13**). Actúa como antagonista de los receptores de leucotrieno y se indica en pacientes con asma persistente de leve a moderado en combinación con corticoides y/o agonistas β2 inhalados [32]. En España se comercializa bajo el nombre comercial Singulair® y EFG. El indacaterol es una 8-hidroxi-quinoleín-δ-lactona-5-sustituida que actúa como agonista β2-adrenérgico de larga duración (**Figura 13**). Se utiliza en clínica para el abordaje terapéutico del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica [33]. Por su mecanismo de acción, estimula la adenilato ciclasa, lo cual aumenta los niveles de AMPc que, en definitiva, producen una dilatación del músculo liso bronquial [34]. En España se comercializa en polvo para inhalación bajo las marcas comerciales Bemrist®, Onbrez® y Ultibro®, entre otros.

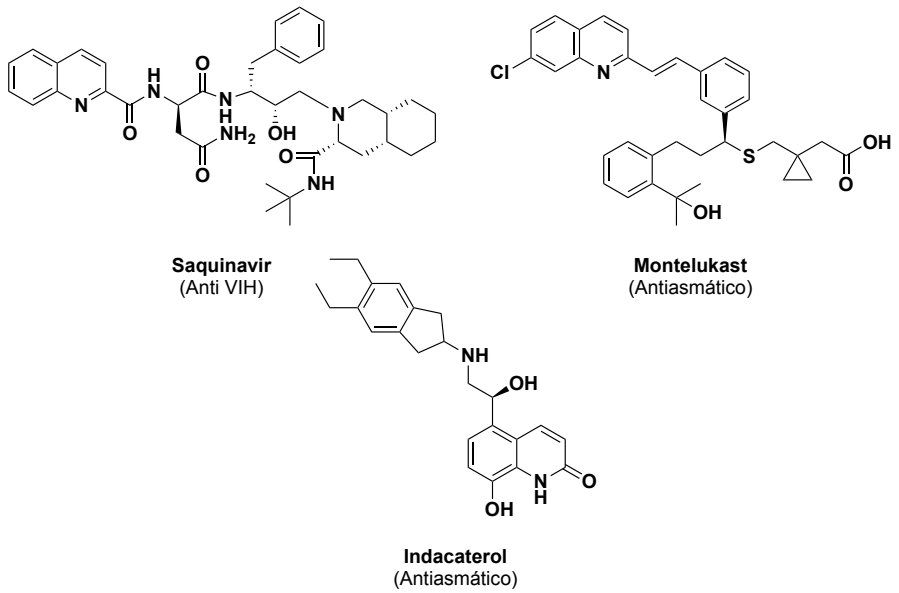
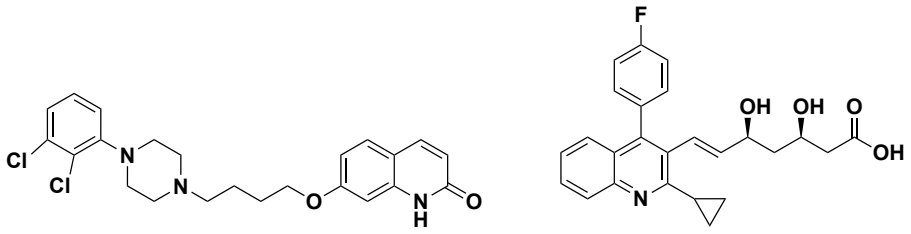


Figura 13. Principios activos con heterociclo quinoleína: saquinavir, montelukast e indacaterol.

Quinoleínas utilizadas como agentes antipsicóticos. El aripiprazol es una 7-arilpiperazina-quinoleín-δ-lactona caracterizada por ser agonista parcial del receptor D_2 dopaminérgico y antagonista del receptor 5-HT_{2A} serotoninérgico [35] (**Figura 14**). Es un antipsicótico de segunda generación que se comercializa en España comercializado con el nombre Abilify® y EFG y su uso está indicado en pacientes con esquizofrenia y episodios maníacos de moderados a graves en pacientes con trastorno bipolar I.

Quinoleínas utilizadas como hipolipemiantes. La pitavastatina es una molécula que consta de un ácido dihidroxiheptanoico (farmacóforo de las estatinas) unido al núcleo quinoleína en posición C-3. Además, tiene un sustituyente ciclopropil en posición C-2 y un sustituyente *p*-fluorobencil en posición C-4 (**Figura 14**). Inhibe la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) y actúa disminuyendo los niveles plasmáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) [36]. Su uso está indicado para reducir los niveles de colesterol total y de colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria cuando la dieta y demás tratamientos no farmacológicos no dan una respuesta adecuada. Se comercializa en España con el nombre Alipza®, Livazo® y EFG.



Aripiprazol
(Antipsicótico)

Pitavastatina
(Hipolipemiante, colesterol)

Figura 14. Principios activos con heterociclo quinoleína: aripiprazol y pitavastatina.

Capítulo II.

Síntesis de benzopiranos con actividad dopaminérgica y/o serotoninérgica

Capítulo II: Síntesis de benzopiranos con actividad dopaminérgica y/o serotoninérgica

II.1. Antecedentes bibliográficos

II.1.1 Receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos

La dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina) es una catecolamina formada por un núcleo catecol y una cadena lateral etilamina. Se trata de un mensajero químico distribuido por todo el cuerpo de los mamíferos. Está presente en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) a nivel de vasos sanguíneos, e hígado y ejerce un papel importante en el control del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) [37]. Sin embargo, destaca por ser el neurotrasmisor catecolaminérgico de mayor relevancia del Sistema Nervioso Central (SNC) y participa en diferentes vías de señalización [38].

Su biosíntesis tiene lugar en las neuronas pigmentadas de la pars compacta de la sustancia nigra (SNc) y en neuronas del área ventral tegmental del mesencéfalo [39]. Se obtiene mayoritariamente a partir de la *L*-tirosina, aminoácido precursor de tres importantes neurotransmisores catecolaminas: dopamina, adrenalina y noradrenalina. La *L*-tirosina, llega al cerebro por mecanismos de transporte activo. La enzima tirosina-hidroxilasa cataliza la adición de un hidroxilo en posición meta del anillo aromático, dando el derivado catecol *L*-dihidroxifenilalanina o *L*-dopa. Este es el paso limitante en la síntesis de catecolaminas. Finalmente, por acción de una *L*-aminoácido aromático descarboxilasa, se obtiene la dopamina (**Figura 15**) [40]. Sin embargo, también existen otras vías minoritarias como la conversión de *p*-tiramina en dopamina por acción del citocromo P-450 en la sustancia nigra. El medio ácido de la luz de la vesícula sináptica estabiliza la dopamina y previene su oxidación al derivado quinona (tóxico) y el metabolismo por las enzimas monoaminooxidasa B (MAO-B) y la catecol *O*-metiltransferasa (COMT) [41].

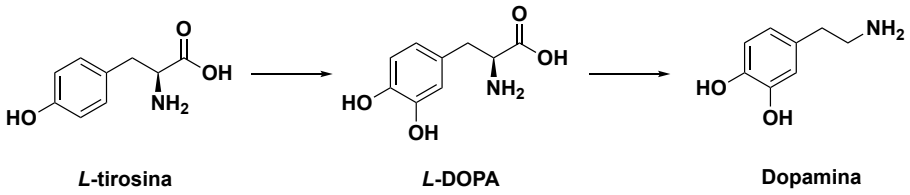


Figura 15. Ruta principal de biosíntesis de la dopamina en el SNC.

La diana principal de este neurotransmisor son los receptores dopaminérgicos (RD), que pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G. Existen cinco tipos: D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5. Estos, a su vez, se agrupan en dos familias: "D_1-like" (D_1 y D_5) y "D_2-like" (D_2, D_3 y D_4). Todos ellos poseen siete dominios transmembrana, conectados entre sí por asas citoplasmáticas (i1, i2, i3) y extracelulares (e1, e2, e3). Cada uno de los dominios está compuesto por residuos hidrofóbicos (20-25 residuos). La región amino terminal corresponde a un dominio extracelular glicosilado, mientras que la región carboxilo terminal es de localización citoplasmática. La longitud de este dominio parece determinar la interacción selectiva del receptor con proteinas G estimuladoras (Gs) o proteinas G inhibitorias (Gi) (**Figura 16**) [42].

- Los receptores D_1-like poseen un asa i3 corta y una región carboxilo terminal grande. Interaccionan con proteinas Gs y al activarse incrementan la actividad neuronal por aumento en la síntesis de AMPc, activación de fosfolipasa C y la hidrólisis de fosfatidilinositol [43].
- Por su parte, los receptores D_2-like poseen un asa i3 larga y un extremo carboxilo terminal corto. Acoplan a proteinas Gi y su activación reduce la actividad neuronal por disminución en la síntesis de AMPc e inhibición de la fosfolipasa C y la repolarización de la célula cerrando canales Ca y abriendo canales K.

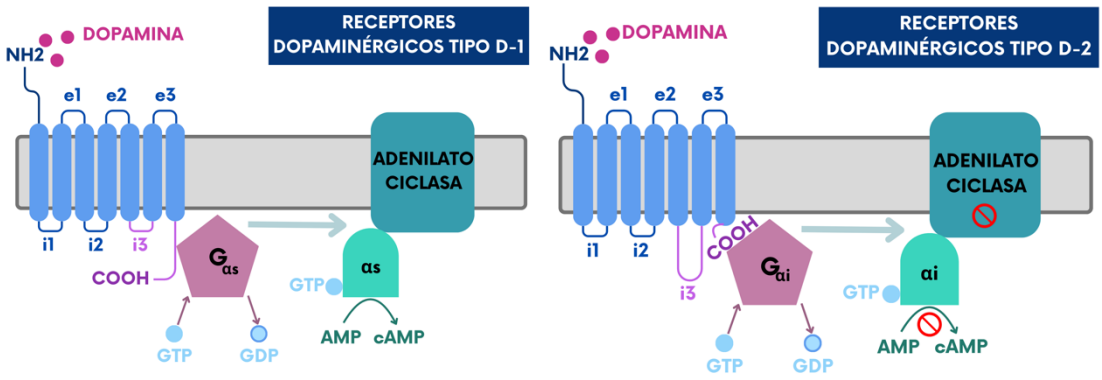


Figura 16. Receptores dopaminérgicos "D_1 y D_2 like": morfología y señalización.

En el SNC la densidad de los diferentes RD es la siguiente: $D_1 > D_2 > D_3 > D_4 > D_5$. Sin embargo, su función y localización varía para cada tipo de receptor (**Tabla 1**) [38].

Tabla 1. Tipos de receptores dopaminérgicos.

	D_1-like		**D_2-like**		
	D_1	**D_5**	**D_2**	**D_3**	**D_4**
Acoplamiento Proteína G	Gs		Gi		
Adenosil quinasa	Activación		Inhibición		
Actividad neuronal	Aumenta		Disminuye		
Localización SNC*	CE, nAc, BO, SMCL, T, HT	HT, CM, NIT	CE, nAc, BO, SN, ATV	nAc, BO, IC, CE, ATV, SN	CF, Amy, HT, M
Uso de Agonistas	Parkinson, Hiperprolactinemia, Suspensión de lactancia				
Uso de Antagonistas	Antipsicóticos: Equizofrenia, Trastorno bipolar, Antiemético				
Localización periférica	-	Musculo liso vascular: renal, cerebral, mesentérico.	Musculo liso vascular: renal, cerebral y mesentérico	Musculo liso vascular renal	Musculo liso vascular: cerebral y mesentérico
	Vasorelajación directa		Vasorelajación indirecta (por inhibición de la vasoconstricción neurogénica)		

* CE: cuerpo estriado, nAc: núcleo accumbens, BO: bulbo olfatorio, SMCL: sistema mesocorticolímbico, T: tálamo, HT: hipotálamo, SN: sustancia nigra, ATV: área ventral tegmental, Amy: amígdala, CF: corteza frontal, CM: cuerpos mamilares, CE: cerebelo, M: mesencéfalo, IC: islas de Calleja, NIT: núcleos intralaminares del tálamo.

Los receptores dopaminérgicos participan en tres vías de señalización importantes a nivel central: la vía nigroestriada, la vía mesolímbico-cortical y la vía túbero-infundibular (**Figura 17**). Las alteraciones en el funcionamiento de estas vías tienen implicaciones neurofisiopatológicas como: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, adicción a drogas, etc. Por tanto, el conocimiento de estas vías y el perfil receptorial de los candidatos a fármaco, abren la posibilidad de un gran abanico de posibilidades terapéuticas [44].

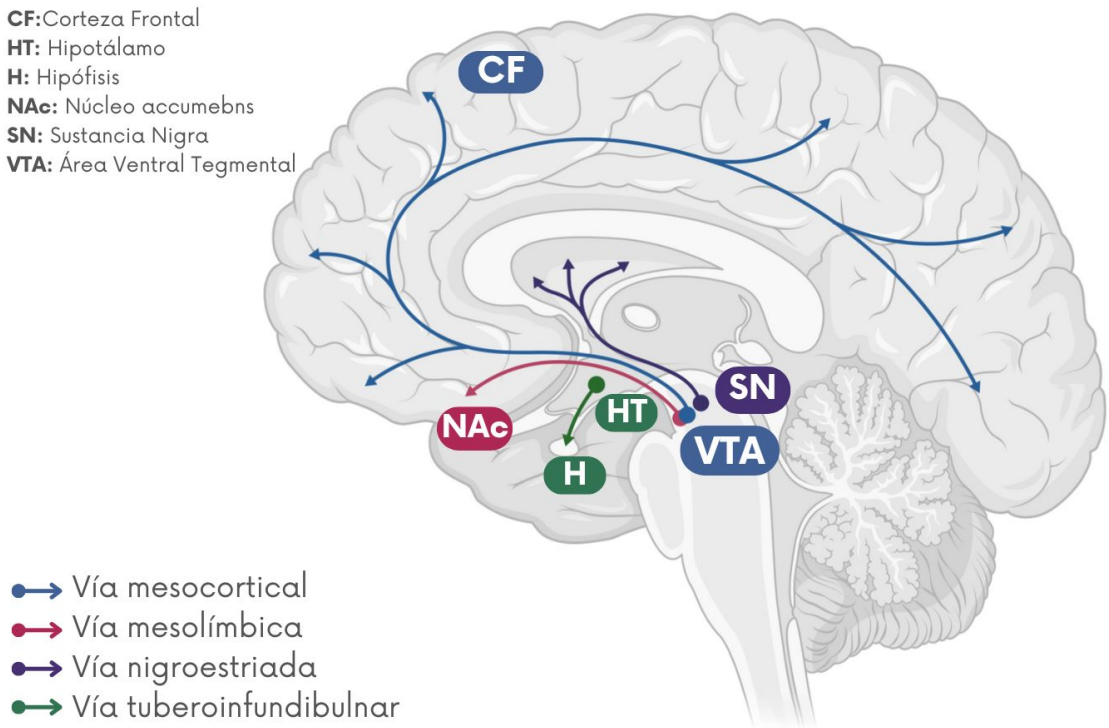


Figura 17. Vías de transmisión dopaminérgica.

VÍA NIGROESTRIADA

Proyecta desde los cuerpos dopaminérgicos de la pars compacta (SNc) de la sustancia nigra hasta el núcleo estriado de los ganglios basales. Dicho núcleo, es una de las vías de entrada o "input" de los ganglios basales y se subdivide en núcleo estriado ventral (Núcleo Accumbens) y núcleo estriado dorsal (núcleo caudado y putamen). Su importancia radica en el papel decisivo que juega en el control del movimiento y de los comportamientos motivados.

El núcleo estriado recibe aferencias corticales glutamatérgicas y dopaminérgicas de la pars compacta y la mayoría de las neuronas del estriado son GABA-érgicas [45]. En respuesta a los estímulos del córtex, los ganglios basales procesan las señales mediante dos vías que están en equilibrio [46]:

- Vía directa. La activación de las neuronas del estriado de vía directa tiene como resultado neto una excitación en la actividad de la corteza motora.
- Vía indirecta. La activación de las neuronas del estriado de vía indirecta tiene como resultado neto una inhibición en la actividad de la corteza motora.

Además, las proyecciones nigroestriales, tienen un efecto reforzador de las vías comentadas anteriormente: inhiben la vía indirecta por medio de receptores D_2 y activan la vía directa por medio de receptores D_1. Alteraciones en esta vía de transmisión son causantes de enfermedades como el Parkinson o la enfermedad de Huntington.

A. Parkinson.

Enfermedad neurodegenerativa causada por la pérdida en la inervación dopaminérgica del nigroestriado. La disminución de la dopamina en el estriado conlleva un aumento en la liberación de acetilcolina en las neuronas colinérgicas dando lugar a una hiperactividad colinérgica [47]. Si bien la etiología de la enfermedad es mayoritariamente de carácter idiopático, también puede tener su origen en la administración de bloqueantes dopaminérgicos en el tratamiento de la psicosis, agonistas colinérgicos muscarínicos, trastornos degenerativos previos (isquemia, encefalitis víricas) o bien la exposición a tóxicos.

La sintomatología principal de la enfermedad está relacionada con la disfunción motora y sus síntomas cardinales son: lentitud en el movimiento o bradicinesia, rigidez, temblor en reposo y deterioro en el reflejo postural [48]. Además, incluye otros síntomas como hipotensión, estreñimiento, parestesias, etc., y su progresión acaba generando un deterioro cognitivo cada vez mayor [49]. Los síntomas no llegan a aparecer hasta que alrededor del 50–60% de las neuronas de la vía nigroestriatal dejan de ser funcionales y el 80–85% del contenido de dopamina en el estriado se agota [50].

Su prevalencia se estimó en 8,5 millones de personas en todo el mundo en 2019 y fue la causa de 329.000 fallecimientos en dicho año. Sin embargo, se estima que el número de personas diagnosticadas de Parkinson se encuentre en el rango de 12–17 millones para 2040. Por tanto, el conocimiento de la etiopatogenia y el desarrollo de nuevos fármacos

se plantean como necesario ante las expectativas de crecimiento esperadas [51]. Se trata de una enfermedad progresiva e irreversible, por lo que el abordaje terapéutico está destinado a minimizar la sintomatología y frenar la evolución de la enfermedad.

Existen dos estrategias de tratamiento: fármacos que potencian de forma directa la actividad de la dopamina a nivel del SNC (*L*-dopa en monoterapia o administrada junto a profármacos y agonistas dopaminérgicos) y fármacos que potencian de forma indirecta la actividad de la dopamina (inhibidores del metabolismo de la dopamina y *L*-dopa y bloqueantes colinérgicos) (**Figuras 18** y **19**) [52].

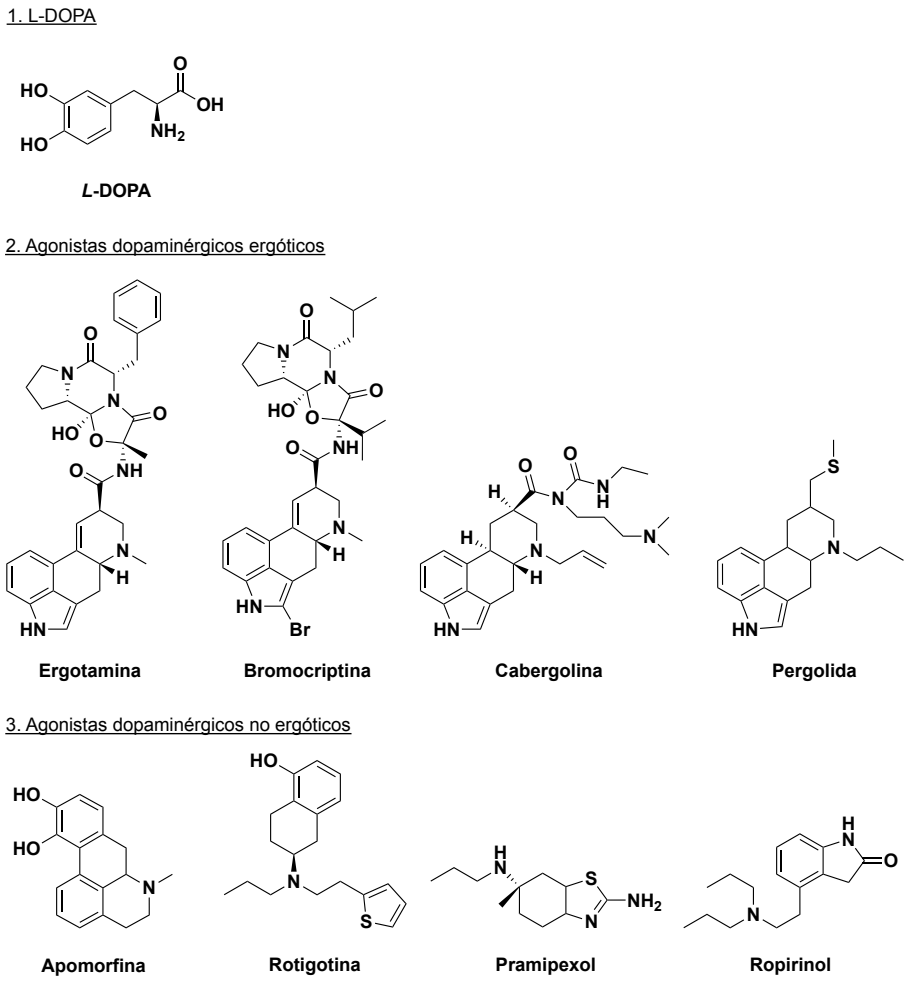


Figura 18. Abordaje terapéutico del Parkinson por acción directa.

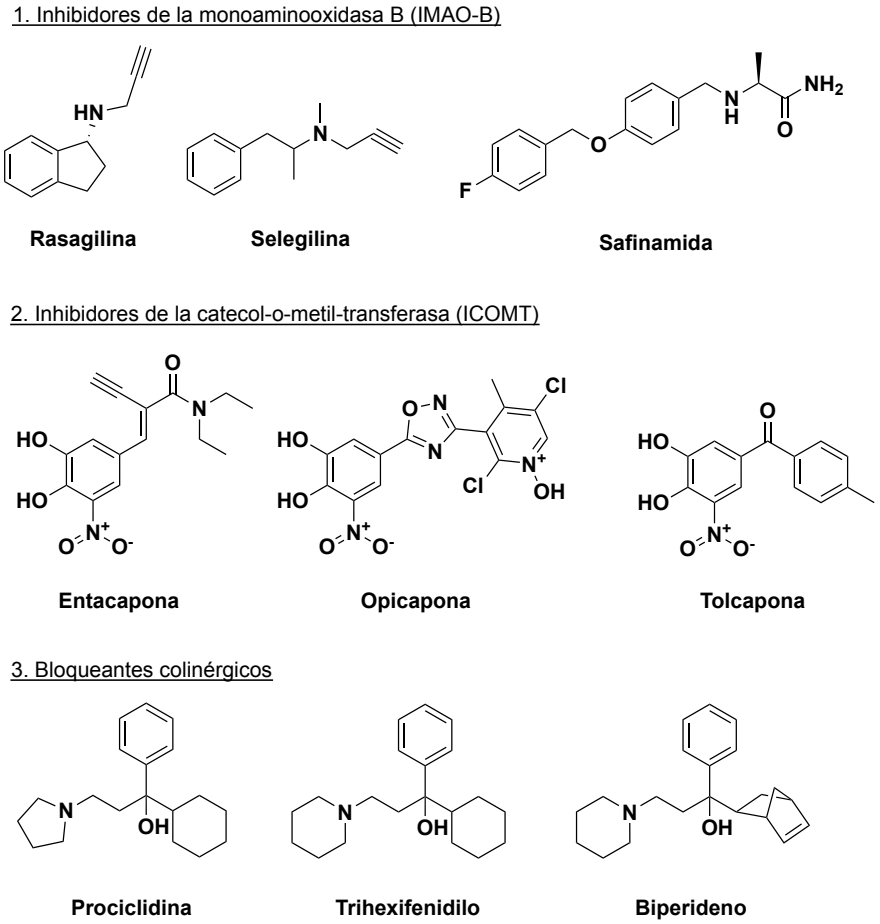


Figura 19. Abordaje terapéutico del Parkinson por acción indirecta.

B. Huntington.

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa de origen genético autosómico dominante resultante de la mutación del gen hungtintin. Se caracteriza por la ejecución de movimientos sueltos involuntarios que no se pueden suprimir (corea) en etapas iniciales y evoluciona a acinesia y distonía en etapas tardías. La progresión de la enfermedad produce un importante deterioro cognitivo que acaba con la muerte del individuo. No existe tratamiento para la enfermedad, pero el uso de antagonistas dopaminérgicos como los antipsicóticos pueden ayudar en el control de los movimientos involuntarios, así como el uso de antidepresivos para la cura de la depresión [53].

VÍA TÚBERO INFUNDIBULAR

Proyecta desde el núcleo arqueado y del núcleo periventricular del hipotálamo hasta la glándula pituitaria o hipófisis. La dopamina alcanza el portal hipofisario y disminuye la secreción de la hormona prolactina. Neuroadaptaciones como la administración de antagonistas D_2 dopaminérgicos (antipsicóticos, ortopramidas procinéticas y

antieméticas, etc.), disminuyen la liberación de dopamina y producen una hiperprolactinemia causante de: galactorrea, amenorrea, infertilidad y ginecomastia [54].

VÍA MESOLÍMBICO-CORTICAL

La vía mesolímbica se compone de neuronas dopaminérgicas que proyectan desde el área ventral tegmental (ATV) del mesencéfalo al núcleo accumbens (nAc). Esta vía de transmisión juega un papel central en los procesos de recompensa, procesos cognitivos de aprendizaje reforzado y conductas motivadas. Por su parte, la vía mesocortical también tiene su origen en el ATV y proyecta sus neuronas hasta el córtex prefrontal. También está implicada en los procesos de atención, cognición y memoria [55].

C. Esquizofrenia.

Alteraciones en estas vías de transmisión dopaminérgica pueden producir trastornos neurológicos, siendo la esquizofrenia la enfermedad de mayor prevalencia. Afecta aproximadamente al 1% de la población mundial [56] y su sintomatología incluye síntomas positivos (alucinaciones, delirios y trastorno del pensamiento formal) y síntomas negativos (alogia, avolición, asocialidad y anhedonia). De este modo, la sobreestimulación de los receptores dopaminérgicos (RDs) en la vía mesolímbica es responsable de los síntomas positivos, mientras que la hipoactividad dopaminérgica en el córtex prefrontal se relaciona con los síntomas negativos [57,58]. Para el abordaje terapéutico de este trastorno se utilizan los neurolépticos, también conocidos como fármacos antipsicóticos [59]. La primera generación de antipsicóticos (clorpromazina y haloperidol) antagonizan los receptores dopaminérgicos de la familia D_2-like, siendo efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos. Sin embargo, estos fármacos también bloquean otras vías (nigroestriado, córtex prefrontal y tuberoinfundibular), lo cual lleva a la aparición de síntomas extrapiramidales (EPS) e hiperprolactinemia [60]. Por su parte, los antipsicóticos de segunda generación (clozapina y risperidona), antagonizan los receptores D_2-like y especialmente el 5-HT_{2A}, lo cual contribuye a mejoras tanto en síntomas positivos como negativos [61,62] y reducen efectos adversos severos. Actualmente, el desarrollo de agonistas parciales D_2-like (aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina) han generado interés debido a su perfil farmacológico único como agonistas o antagonistas dependiendo de la concentración de dopamina [63-67] (**Figura 20**). De hecho, cariprazina muestra selectividad para RD_3 frente a RD_2, mientras que el aripiprazol y brexpiprazol son más selectivos frente a RD_2 [68]. Los RD_3 se

encuentran en neuronas dopaminérgicas a nivel presináptico y postsináptico en las estructuras límbicas asociadas al comportamiento y funciones cognitivas [69-71]. Los potenciales beneficios de estos receptores todavía no están claros, pero su antagonismo puede mejorar la función cognitiva y atenuar los EPS [71].

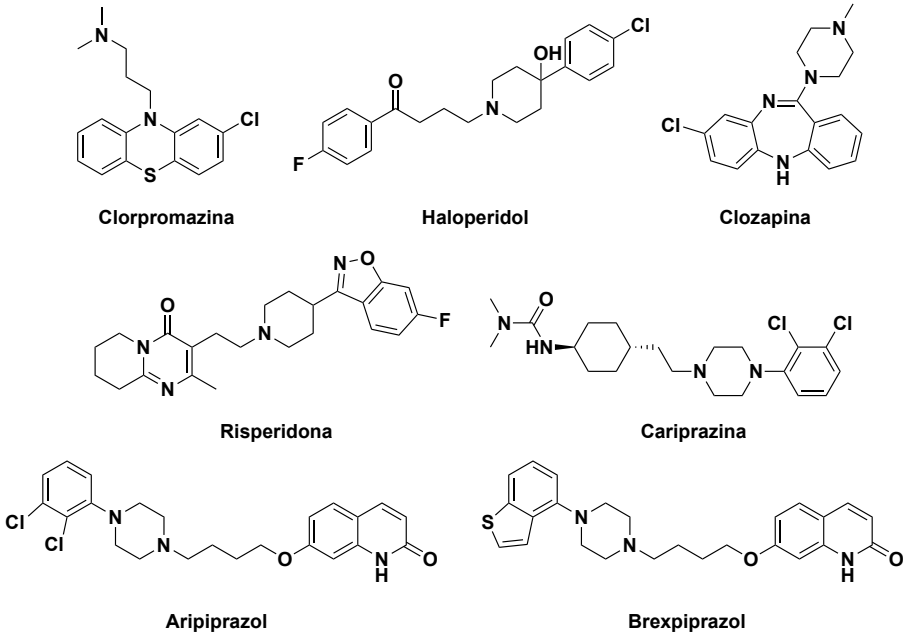


Figura 20. Primera y segunda generación de antipsicóticos.

En definitiva, el bloqueo de los receptores D_2 se considera esencial para conseguir efecto antipsicótico. Los estudios de neuroimagen indican un intervalo óptimo del 65 al 80% de bloqueo a nivel mesolímbico y niveles de bloqueo superiores están asociados a la aparición de extrapiramidalismo. El aripiprazol, por su carácter agonista parcial presenta un nivel de bloqueo de aproximadamente un 90% a dosis clínicas. Cabe añadir que los antipsicóticos de segunda generación presentan perfiles receptoriales complejos con afinidades por receptores serotoninérgicos, muscarínicos, adrenérgicos, etc. Con el fin de mejorar las reacciones adversas ocasionadas, resultan de interés aquellas moléculas que presenten una alta velocidad de disociación por el receptor D_2 (K_{off}) o aquellas con un mayor antagonismo sobre el receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} que sobre D_2. El antagonismo 5-HT_{2A} inhibe el sistema dopaminérgico a diferentes niveles. Además, se ha descrito recientemente la formación de heterodímeros de receptores 5-HT_{2A} y D_2. Todo ello permite conseguir un bloqueo dopaminérgico a nivel de córtex prefrontal con un menor bloqueo a nivel de estriado y justifica la mejor respuesta frente a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia por parte de las nuevas generaciones de antipsicóticos [72-74].

II.1.2 Moléculas con esqueleto benzopirano con actividad dopaminérgica y/o serotoninérgica

En este contexto, el núcleo benzopirano se encuentra en moléculas que mostraron actividad para receptores D_2 y 5-HT_{2A} en estudios preclínicos (**Figura 21**), como 7-*N*-aril-2,2-dimetilbenzopirano-4-onas [75], *N*-sustituidos-3-amino-5-alcoxi-3,4-dihidro-benzopiranos [76] y [7,8-*d*]imidazol-2(1*H*)-ona-2-(aminometil)cromanos [77].

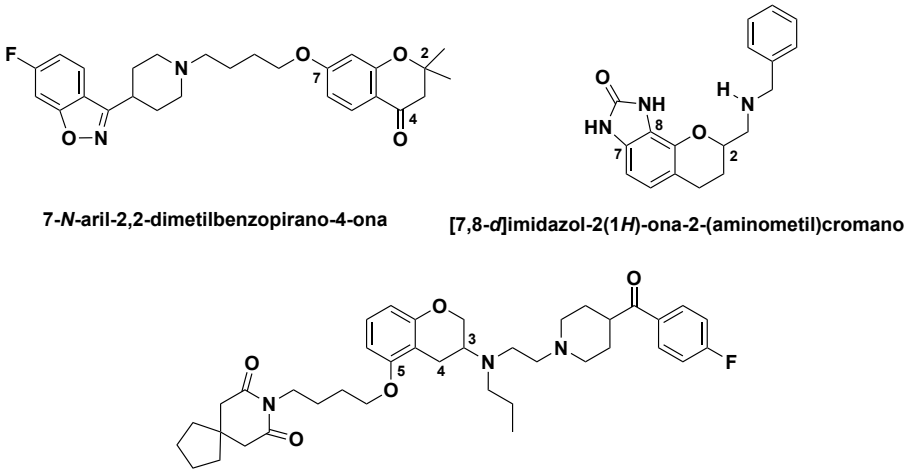


Figura 21. Benzopiranos con actividad dopaminérgica (D_2) y serotoninérgica (5-HT_{2A}) en ensayos preclínicos.

Nuestro grupo ha llevado a cabo en las últimas décadas amplios estudios sobre isoquinoleínas dopaminérgicas [78] con esqueleto tipo aporfina (agonista D_2), fenantreno [79] y tetrahidroprotoberberina [80], sintetizando compuestos con valores de afinidad por receptores dopaminérgicos en el rango de concentraciones nanomolares. Recientemente obtuvimos un derivado 1-benciltetrahidroisoquinoleína con agonismo parcial para D_2 [81] (**Figura 22**).

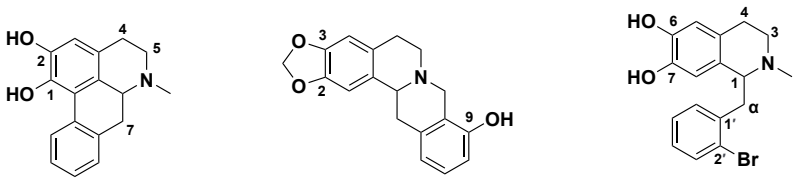


Figura 22. Isoquinoleínas dopaminérgicas sintetizadas por nuestro grupo de investigación.

Teniendo en cuenta la estructura de los agonistas parciales D_2 y antagonistas 5-HT_{2A} usados en clínica como antipsicóticos, ciertos fragmentos estructurales podrían ser considerados esenciales para la actividad. De hecho, el aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina (**Figura 20**) tienen en común: un núcleo heterocíclico, una cadena lateral alifática y un nitrógeno ionizable [82].

En el curso de esta investigación, describimos la síntesis de benzopiranos 2-alquilamina con un átomo de oxígeno en posición C-6 y un motivo propanamina en la cadena lateral, con el fin de encontrar nuevos compuestos con potencial actividad antipsicótica (**Figura 23**). Se sintetizaron derivados con un grupo benciloxi, *p*-fluorobenciloxi o un fenol libre en posición C-6, y se introdujeron diferentes motivos amina en la cadena lateral: (a) 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina; (b) 2,2-difeniletilamina; (c) 1-(2-aminoetil)piperidina; (d) metilhistidinato; (e) *p*-metoxifenetilamina; (f) 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína. Además, se llevaron a cabo estudios de modelización molecular para conocer las interacciones entre los compuestos y los receptores D_2 y 5-HT_{2A}. Una vez obtenidos los resultados, se planteó la síntesis de derivados 4-alquilamina y 2,4-dialquilamina para conocer cómo la introducción de un motivo amina en posición C-4 podría modificar los resultados de afinidad por receptor obtenidos en los análogos 2-alquilamina.

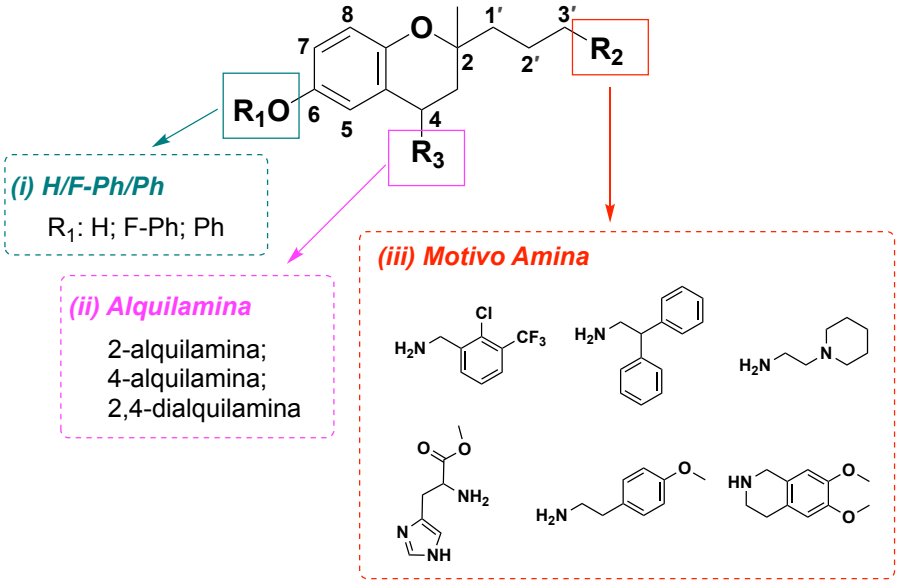


Figura 23. Benzopiranos 2-alquilamina, 4-alquilamina y 2,4-dialquilamina como potenciales agentes antipsicóticos.

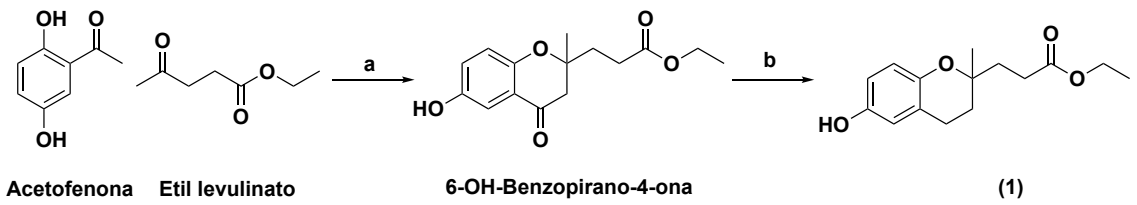
II.2. Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina y actividad sobre receptores hD_2, hD_3 y $h5\text{-}HT_{2A}$

II.2.1 Síntesis

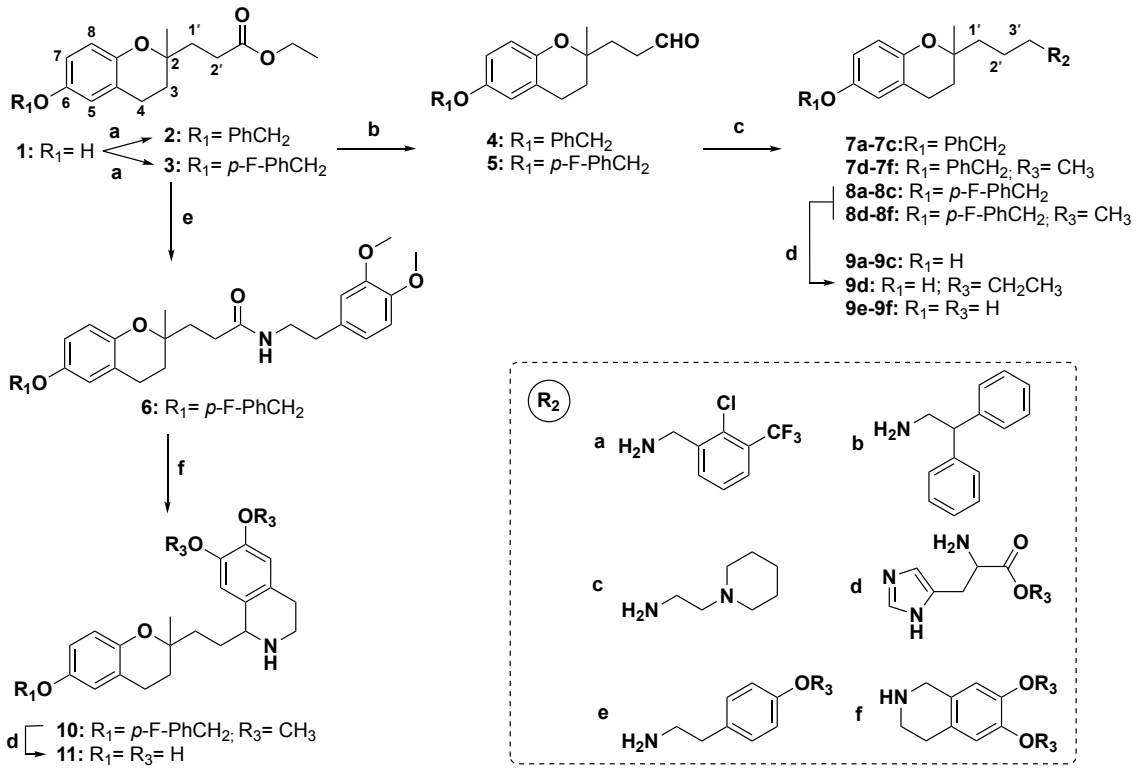
II.2.1.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina

Veinte compuestos se sintetizaron tal y como se describe en los **Esquemas 1** y **2**. El núcleo benzopirano se obtuvo por una condensación aldólica y una adición intramolecular tipo *oxa*-Michael entre la 2,5-dihidroxiacetofenona y el etil levulinato [83]. La benzopirano-4-ona se sometió a una reducción tipo Clemmensen con condiciones de reacción modificadas para la obtención del compuesto **1** (**Esquema 1**) [84].

El fenol libre en posición C-6, se protegió mediante una *O*-alquilación utilizando cloruro de bencilo o cloruro de *p*-fluorobencilo, dando lugar a los intermedios lipofílicos **2** y **3**, respectivamente. La función éster de la cadena lateral en posición C-2 se redujo a aldehído con el reactivo DIBAL-H bajo condiciones controladas para rendir los compuestos **4** y **5**. Para la obtención de los benzopiranos 2-alquilamina, se llevó a cabo una aminación reductiva [85] entre el carbonilo del aldehído y la correspondiente amina para dar los derivados **7a-7f** y **8a-8f**. Además, el intermedio **3** se sometió a una secuencia de reacciones (hidrólisis del éster, cloración del ácido carboxílico y amidación) para la obtención del benzopirano 2-propanamida **6** con un motivo fenetilamida [86], el cual se trató con oxicloruro de fósforo de acuerdo con las condiciones de una reacción tipo Bischler-Napieralski [87] dando lugar a la isoquinoleína **10**. Finalmente, los grupos protectores de los compuestos **8a-8f** y **10** fueron eliminados utilizando tribromuro de boro como ácido de Lewis [88] para obtener los derivados con fenol libre **9a-9f** y **11**, respectivamente. Los compuestos obtenidos se clasifican en las series a-f en función del motivo amina introducido en cadena lateral: (a) 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina; (b) 2,2-difeniletilamina; (c) 1-(2-aminoetil)piperidina; (d) metilhistidinato; (e) *p*-metoxifenetilamina; (f) 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (**Esquema 2**).



Esquema 1. Síntesis del dihidrobenzopirano **1**. *Reactivos y condiciones*: (a) pirrolidina, EtOH, tamiz molecular 3Å, 60 °C, 24 h, N_2;(b) Zn/HCl, AcOH:H_2O (2:1), rt, 2h, N_2.



Esquema 2. Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina. *Reactivos y condiciones*: (a) cloruro de bencilo o cloruro de *p*-fluorobencilo, K_2CO_3, EtOH, reflujo, 3 h; (b) DIBAL-H, CH_2Cl_2, −78ºC, 15 min, N_2; (c) aminas (a-f), $NaBH(OAc)_3$, ácido acético, $(CH_2)_2Cl_2$, rt, 1.5 h, N_2; (d) BBr_3, CH_2Cl_2, −78ºC, 1.5 h, N_2; (e) 1. KOH 20%, MeOH, reflujo, 2 h; 2. $SOCl_2$, CH_2Cl_2, reflujo, 3 h; 3. amina, 4-DMAP, Et_3N, N_2, rt, overnight; (f) $POCl_3$, CH_2Cl_2, reflujo, overnight, N_2; $NaBH_4$, MeOH, rt, 2 h, N_2.

II.2.1.2 Mecanismo de síntesis: obtención del núcleo benzopirano

El núcleo benzopirano se obtuvo por condensación de una metilcetona (2,5-dihidroxiacetofenona) con etil levulinato en medio básico. La reacción consta de dos etapas: una condensación aldólica y una posterior adición *oxa*-Michael intramolecular.

En primer lugar, se produce una condensación de tipo aldólica en medio básico (**Figura 24**). La pirrolidina (base) condensa con el carbonilo de cetona de la acetofenona dando como intermedio una sal de iminio que, por tautomería, permite la obtención de la correspondiente enamina. La enamina participa en un ataque nucleofílico al carbonilo de cetona del etil levulinato, dando como producto de adición otro catión iminio. Finalmente, la hidrólisis de la β-hidroxicetona da como producto de condensación aldólica un carbonilo α,β-insaturado [89].

A continuación, tiene lugar la adición tipo *oxa*-Michael, característica entre un fenolato y un alqueno electrofílico [90]. El medio básico favorece la desprotonación del fenol para formar un enolato y se produce una adición conjugada del enolato al carbono *beta* de la cetona α,β-insaturada, dando un nuevo enolato, que finalmente se protona dando el compuesto 6-hidroxi-benzopirano-4-ona.

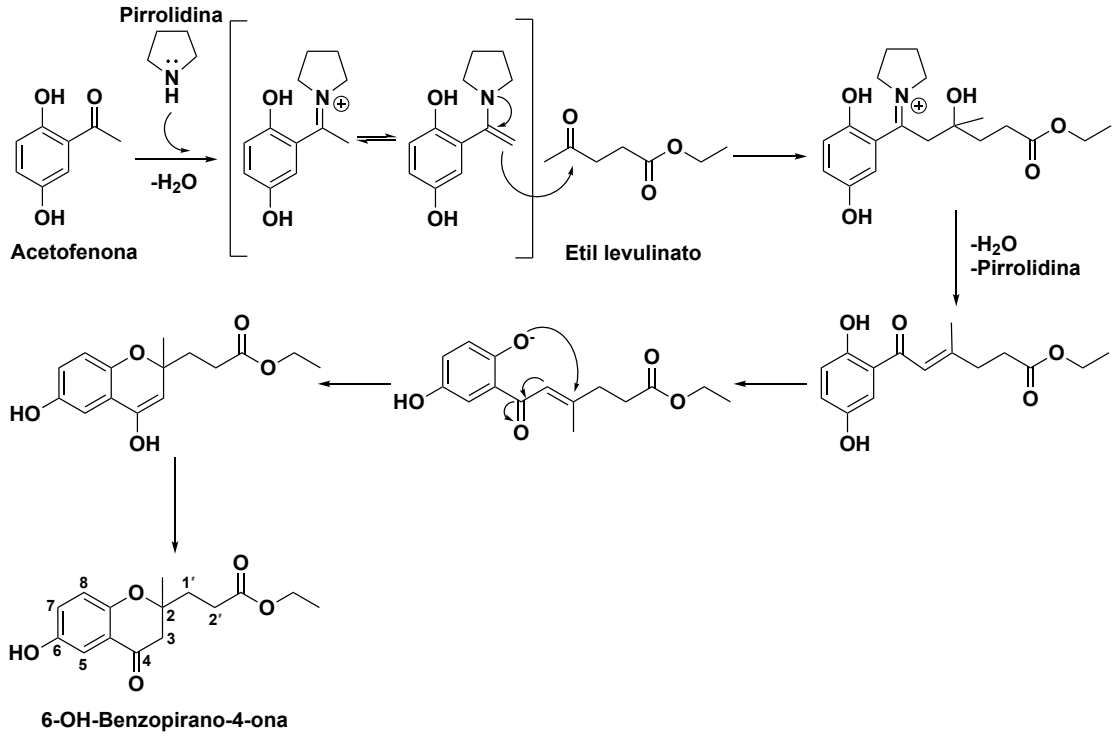


Figura 24. Mecanismo de síntesis del núcleo benzopirano.

II.2.1.3 Mecanismo de síntesis: obtención de benzopiranos 2-alquilamina

Una vez obtenido el núcleo, para la obtención de dihidrobenzopiranos 2-alquilamina tiene lugar la siguiente secuencia de reacciones: reducción tipo Clemmensen, reacción de Williamson para la protección del fenol libre del croman-6-ol, reducción del éster de la cadena lateral a aldehído, aminación reductiva y eliminación del grupo bencilo con BBr_3.

Reducción tipo Clemmensen: Con el fin de reducir el carbonilo en posición C-4, se lleva a cabo una reducción tipo Clemmensen, en la que la adición de zinc en medio ácido a una cetona permite la obtención de un alcano (**Figura 25**) [91].

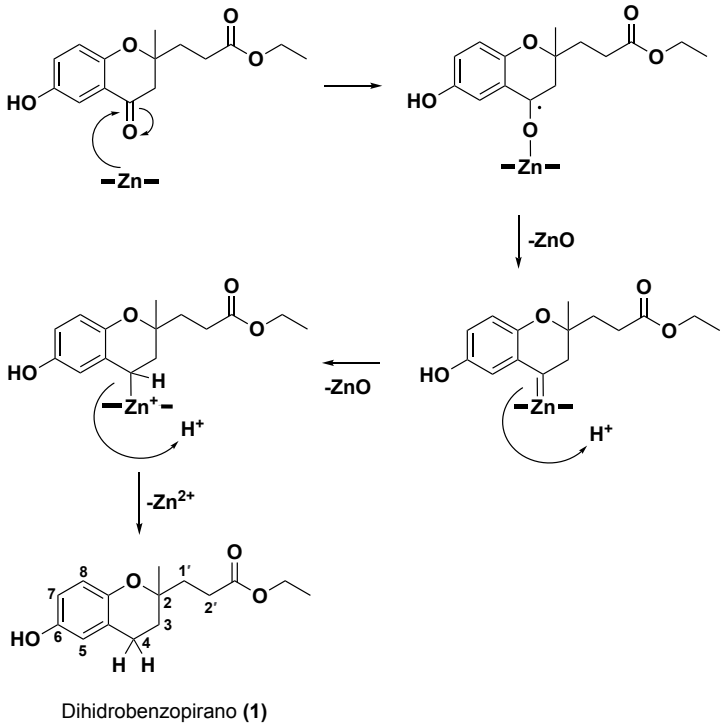


Figura 25. Mecanismo de reducción tipo Clemmensen para la obtención de dihidrobenzopiranos.

Reacción de Williamson para la síntesis de éteres (*O*-protección del fenol libre): Una vez obtenido el dihidrobenzopirano, se procede a la protección del fenol del croman-6-ol, para que no interfiera en las siguientes etapas de reacción. Como grupos protectores utilizamos cloruro de bencilo y cloruro de *p*-fluorobencilo, obteniendo los derivados bencilados sin y con flúor, respectivamente. La reacción tiene lugar en medio básico por adición de carbonato de potasio (K_2CO_3), que favorece la desprotonación del fenol, obteniendo el correspondiente alcóxido (anión nucleófilo). A continuación, tiene lugar una sustitución nucleofílica de tipo 2 (SN2), en la que el alcóxido reacciona con el carbono contiguo al haluro (buen grupo saliente), dando lugar al éter correspondiente por formación de un nuevo enlace C-O (**Figura 26**).

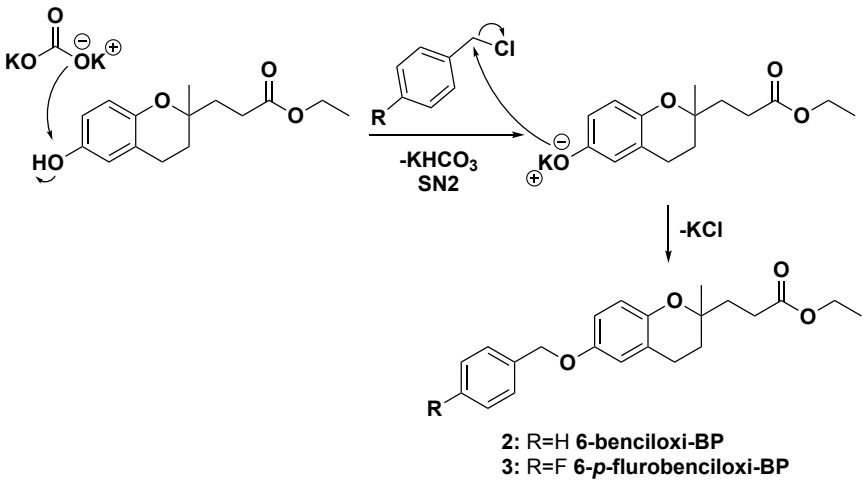


Figura 26. Mecanismo de reacción de Williamson para la *O*-protección del fenol libre.

Reducción parcial de éster a aldehído: El hidruro de diisobutuilaluminio (DIBAL-H) es un agente reductor utilizado en la reducción de ésteres a aldehídos. En primer lugar, se produce una coordinación del carbonilo del éster (base de Lewis) con el aluminio del reactivo DIBAL-H (ácido de Lewis), dando un intermedio con carga negativa en el aluminio. A continuación, se produce la adición del hidruro del DIBAL-H al carbono carbonílico, obteniendo un derivado hemiacetal coordinado con el aluminio. La reacción se detiene con adición de MeOH y se obtiene el derivado 2-propanaldihidrobenzopirano (**Figura 27**) [92].

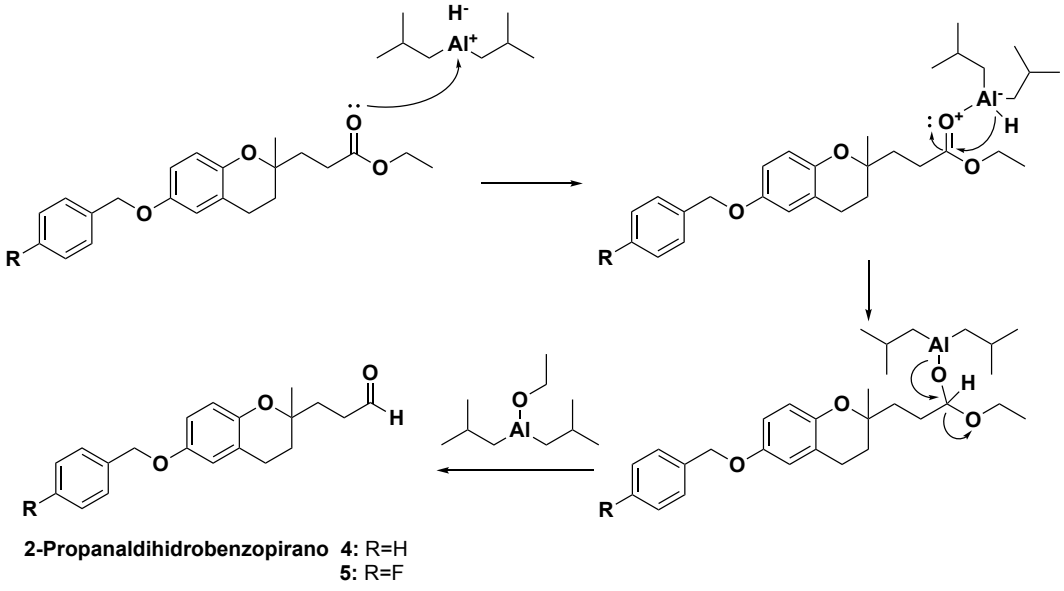


Figura 27. Mecanismo de reducción del éster etílico con DIBAL-H para la obtención de aldehídos.

Aminación reductiva para la obtención de benzopiranos 2-alquilamina: Con el fin de obtener los derivados 2-propilamina, el aldehído se somete a una aminación reductiva. La reacción consta de dos etapas: formación del intermediario imina (base de Schiff) y reducción de la imina a amina mediante adición de un agente reductor. El ataque del par de electrones del nitrógeno al carbonilo de aldehído da lugar a la imina correspondiente. El medio ácido (ácido acético) favorece la protonación de la imina dando lugar al ión iminio. Finalmente, la adición de un agente reductor como el triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$), permite la reducción del ión iminio a la correspondiente amina (**Figura 28**) [85].

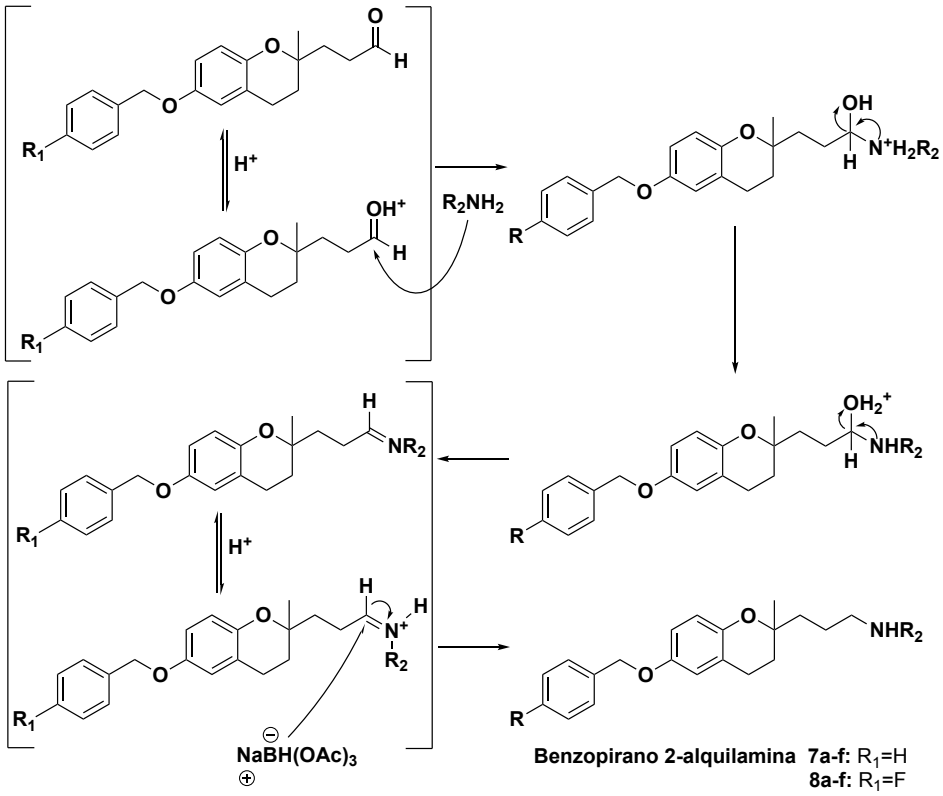


Figura 28. Mecanismo de aminación reductiva para la obtención de benzopiranos 2-alquilamina.

O-desprotección con BBr_3: Con objeto de desproteger las funciones oxigenadas en posición C-6 del núcleo benzopirano y de los derivados *p*-metoxifenetilamina (serie e) y 5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinoleína (serie f y 10), se empleó el reactivo BBr_3 (**Figura 29**) [93]. El par de electrones del oxígeno del metoxilo (y en su defecto, el oxígeno del cromanol), ataca al BBr_3 (ácido de Lewis, electrófilo), formando un complejo catiónico. A continuación, el anión bromuro resultante, ataca al grupo metilo liberando bromometano. Finalmente, tiene lugar una hidrólisis del alcóxido dibromoborano, dando

como producto derivados con el fenol libre. Debido a la elevada reactividad del BBr_3, la reacción transcurre a baja temperatura (−78 ºC) en un baño de acetona con hielo seco.

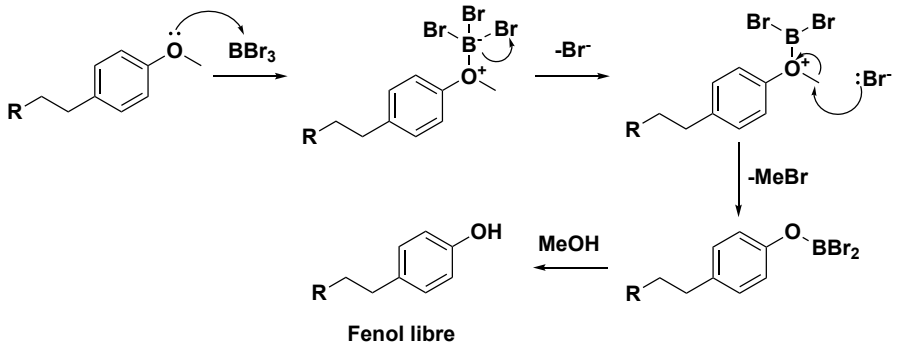


Figura 29. Mecanismo de *O*-desprotección con BBr_3 para la obtención de derivados con fenol libre.

II.2.2 Estudios *in-vitro*

II.2.2.1 Ensayos de competición con radioligando

En primer lugar, se evaluó el desplazamiento, por parte de los derivados benzopirano 2-alquilamina a la concentración de 10 μM, de los radioligandos espiperona-[^{3}H], selectivo para RhD_2 (1,5 nM) o RhD_3 (1,0 nM) y de kentanserina-[^{3}H] para h5-HT_{2A} (1,0 nM). El haloperidol y la risperidona se utilizaron como compuestos de referencia para receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, respectivamente. A continuación, se obtuvieron las curvas de dosis-respuesta para aquellos compuestos que fueron capaces de mostrar un porcentaje de inhibición superior al (65%) de la unión específica del radioligando, y se determinaron las afinidades para los diferentes receptores mediante el cálculo de las constantes de equilibrio de disociación o K_i (**Tabla 2**).

Los compuestos con el motivo 2,2-difeniletilamina (serie b), **7b** y **9b**, mostraron afinidad dual para receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Cabe destacar la mayor actividad serotoninérgica de **9b**, con un fenol libre en el núcleo cromanol, el cual proporcionó valores de K_i a concentraciones nanomolares (D_2/5-HT_{2A} ratio ≈ 19; D_3/5-HT_{2A} ratio ≈ 3). Por su parte, **8b**, con un sustituyente *p*-fluorobenciloxi, mostró selectividad hacia RD.

Los compuestos con el motivo 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (serie f) **7f** y **8f**, también expresaron afinidad dual para RDs y R5-HT_{2A}, con valores en el rango de concentraciones micromolares (≈ 1,5-3,2 μM). En la serie f, el derivado con el fenol libre **9f**, destacó por su selectividad hacia RDs (D_2 y D_3) a concentraciones nanomolares.

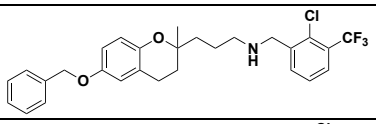
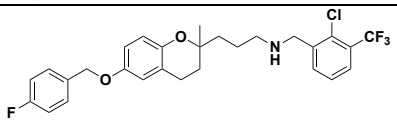
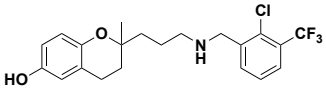
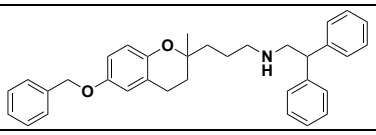
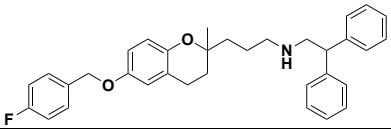
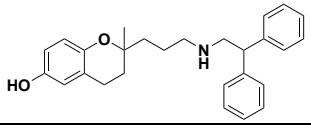
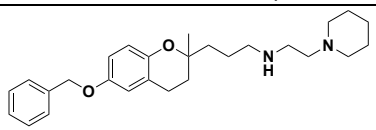
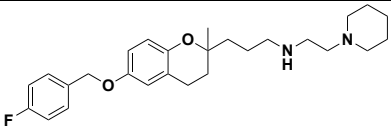
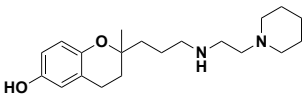
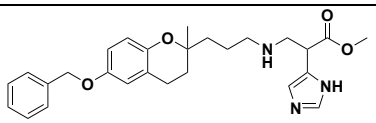
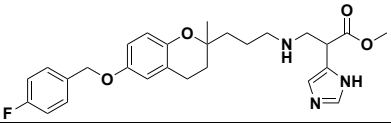
En la serie e, con motivo amina *p*-metoxifenetilamina, el compuesto **9e** con el grupo fenólico libre exhibió afinidad para RD y especialmente para R5-HT_{2A} (D_2/5-HT_{2A} ratio ≈ 14; D_3/5-HT_{2A} ratio ≈ 11).

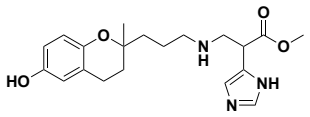
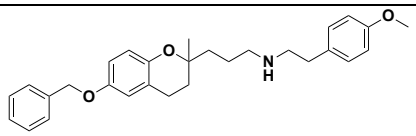
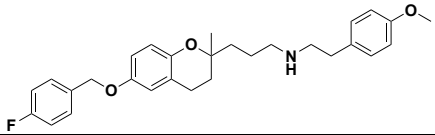
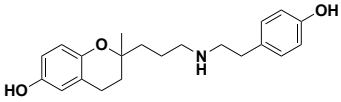
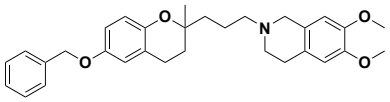
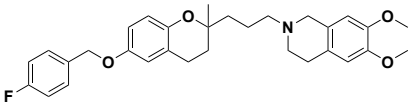
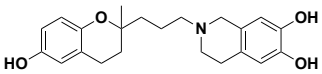
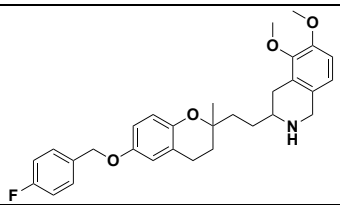
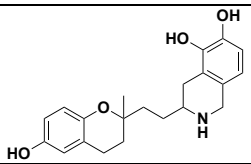
Finalmente, los compuestos **10** y **11**, conteniendo ambos el motivo isoquinoleína de la serie f, mostraron afinidad para ambos receptores. El compuesto **10** mostró selectividad hacia 5-HT_{2A} (D_2/5-HT_{2A} ratio ≈ 10; D_3/5-HT_{2A} ratio ≈ 2), mientras que **11** fue, al menos, el doble de selectivo para RD (D_2/5-HT_{2A} ratio ≈ 0,5; D_3/5-HT_{2A} ratio ≈ 0,25).

En cuanto a los derivados con los motivos 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina (serie a) o 1-(2-aminoetil)piperidina (serie c), solo los compuestos **8a**, **9a** y **8c** mostraron afinidad hacia 5-HT_{2A} a concentraciones micromolares (≈ 1,7-5,4 μM). Sin embargo, los derivados con metilhistidinato (serie d) no fueron capaces de desplazar a los radioligandos

en los ensayos de competición. De entre todos los compuestos examinados, **9b**, **9e, 9f** y **11**, con el grupo fenólico libre dieron los resultados más prometedores para ambos tipos de receptores.

Tabla 2. Parámetro de afinidad de unión K_i (nM) de los benzopiranos 2-alquilamina para receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y receptores dopaminérgicos D_2 y D_3. Los valores representan la media de tres experimentos independientes (n=3).

	Compuestos		K_i (nM)		
			h5-HT_{2A}[a]	hD_2[b]	hD_3[c]
Serie a	**7a**		NA	NA	NA
	8a		5407,0	NA	NA
	9a		3578,0	NA	NA
Serie b	**7b**		1498,0	2420,0	222,0
	8b		NA	1968,0	277,4
	9b		**193,6**	3671,0	572,5
Serie c	**7c**		NA	NA	NA
	8c		1651,0	NA	NA
	9c		NA	NA	NA
Serie d	**7d**		NA	NA	NA
	8d		NA	NA	NA

	9d		NA	NA	NA
Serie e	**7e**		NA	NA	NA
	8e		NA	NA	NA
	9e		276,9	3872,0	2968,0
Serie f	**7f**		1193,0	3227,0	1918,0
	8f		1542,0	1842,0	1245,0
	9f		NA	**215,9**	**118,3**
	10		605,5	6067,0	1172,0
	11		2915,0	1510,0	724,7
		Haloperidol	-	9,9	4,1
		Risperidona	0,2	-	-

[a,c] Los valores de afinidad (Ki) se calcularon por desplazamiento de las uniones específicas de los radioligandos ketanserina-[^{3}H] o espiperona-[^{3}H] por los compuestos en membranas de células CHO que expresan de manera estable el R5-HT_{2A} o RD_2 y RD_3 humanos. Risperidona y haloperidol se usaron como compuestos de referencia para ensayos sobre R5-HT_{2A} o RD_2 y RD_3 humanos, respectivamente. NA = no activo.

II.2.2.2 Ensayos funcionales: agonismo/antagonismo

Los compuestos **9b**, **9e**, **9f** y **11** se seleccionaron para evaluar el perfil agonista o antagonista para receptores D_2 y/o 5-HT_{2A} de humano, mediante ensayos funcionales *in vitro*, como se muestra en la **Tabla 3**. Se estudiaron los niveles de segundos mensajeros implicados en las vías de señalización de los receptores acoplados a proteína G anteriormente mencionados, como el AMPc para D_2 y Ca^{2+} para 5-HT_{2A}. Los estudios se llevaron a cabo sobre células de ovario de hámster chino (CHO)-K1 que expresan de manera estable los clones de receptores D_2 o 5-HT_{2A} de humano.

A la concentración de 10 μM, **9b** inhibió la movilización de calcio intracelular en células CHO-5-HT_2, de acuerdo con el comportamiento propio de un antagonista, y las curvas de dosis-respuesta proporcionaron un valor de K_B en el rango nanomolar. En las células CHO-D_2, **9b** disminuyó los niveles de AMPc estimulados por forskolina como un agonista de receptores D_2, con un valor de EC_{50} en el rango 245 nM, y alcanzando un 43,5 % de eficacia.

Los compuestos **9e** y **11** mostraron un comportamiento similar a **9b** para las células CHO-5-HT_{2A}, consistente con un perfil de antagonista y valores de K_B en el rango de concentraciones nanomolar y micromolar, respectivamente. Ambos compuestos (**9e** y **11**) fueron también capaces de disminuir los niveles de AMPc estimulados por forskolina, comportamiento propio de agonistas D_2, con valores de EC_{50} en el rango de concentraciones micromolar y nanomolar, respectivamente. Los compuestos **9e** y, principalmente, **11** lograron alcanzar porcentajes de eficacia inferiores que la dopamina (compuesto de referencia).

Estos resultados sugieren que **9b**, **9e** y **11** tienen un potencial comportamiento de agonistas parciales para receptores D_2. Sin embargo, a la concentración de 10 μM, **9f** no fue capaz de disminuir los niveles de AMPc estimulados por forskolina, comportamiento propio de antagonistas del receptor D_2.

Teniendo en cuenta los prometedores valores obtenidos en ensayos de competición de unión y el potencial agonismo parcial y antagonismo para **9b** y **9f**, respectivamente, evaluamos su comportamiento en presencia de un agonista total de receptores D_2 como es la dopamina.

Tabla 3. Valores de potencia (EC_{50}) y eficacia (% E_{max}) para agonistas, y valores de potencia (K_B) para antagonistas.

Compuesto	h5-HT_{2A}	hD_2		
	K_B (nM)	**EC_{50} (nM)**	**% E_{max}**	**K_B (nM)**
9b	134	245	43,5	-
9e	520,9	13.000	85,4	-
9f	NA	-	-	190,2
11	2423,0	290,0	39,3	-
Ketanserina	1,8	-	-	-
Dopamina	-	136,7	95,3	-

Para **9b**, se obtuvieron las curvas dosis-respuesta de dopamina en ausencia y en presencia de **9b** (10 μM) (**Figura 30**). Los resultados mostraron que **9b** modula el efecto de la dopamina sobre los receptores D_2, con un efecto agonista a bajas concentraciones y un efecto antagonista a concentraciones superiores del agonista total (>100 nM dopamina). El desplazamiento de la dopamina en la curva dosis-respuesta a la derecha resultó en un incremento de ≈ 24 veces en el valor de EC_{50} de dopamina (**Figura 30A** y **Tabla 4**). Esta respuesta concuerda con un agonista total (dopamina) en presencia de un agonista parcial (**9b**).

Del mismo modo, con el objetivo de confirmar el perfil antagonista de **9f**, se consiguieron las curvas dosis-respuesta de dopamina en presencia y en ausencia de **9f** (10 μM) (**Figura 30B**). Se observó que **9f** desplazó a la derecha la curva de la dopamina con un incremento de ≈ 54 veces en el valor de EC_{50} de dopamina (**Tabla 3**). Esta respuesta concuerda con un agonista total (dopamina) en presencia de un antagonista (**9b**) con un valor de K_B en el rango nanomolar.

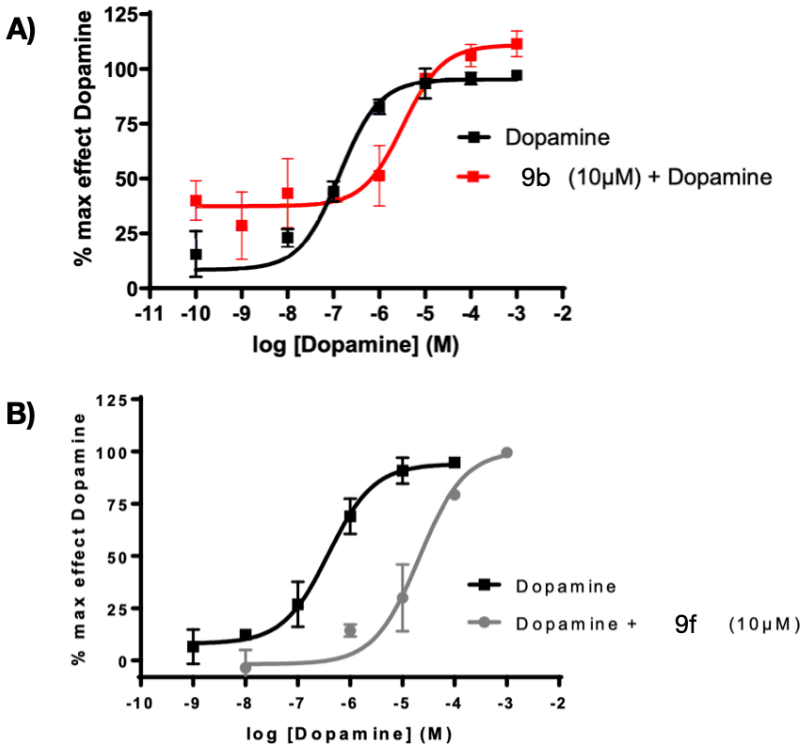


Figura 30. Estudio del comportamiento agonista parcial para **9b (A)** y del comportamiento antagonista para **9f (B)**. Las curvas dosis-respuesta de dopamina se presentan en ausencia (■) y en presencia de **9b** (■) o **9f** (■) a concentración 10µM.

Tabla 4. Potencia (EC_{50}) y eficacia (E_{max}) de dopamina en ausencia y en presencia de **9b** y **9f** a concentración 10 µM.

Compuesto	**hD_2**	
	EC_{50} (nM)	**E_{max} (% de DA E_{max})**
Dopamina (control)	136,7	95,3
Dopamina + 9b	3289,0	110,0
Dopamina + 9f	21050,0	100,3

II.2.3 Modelización molecular

Para obtener más información sobre las interacciones de los compuestos **9b**, **9e**, **9f** y **11** con los receptores D_2 y 5-HT_{2A}, se llevaron a cabo estudios de modelización molecular (**Figura 31**). Los compuestos **9b**, **9e**, **9f** y **11** se unen en la misma región del sitio activo del RD_2, tal y como se reporta para la espiperona, antagonista D_2 (**Figura 31A**) [94]. De este modo, la espiperona y los benzopiranos 2-alquilamina **9b**,**9e**, **9f** y **11** en interacción con el complejo RD_2 mostraron interacciones con los aminoácidos Asp114, Val111, Phe110 y Cys118. Además, **9b**, **9e** y **11**, en interacción con el complejo R5-HT_{2A} exhibieron afinidad para Asp155, Val366, Tyr370, Ser159 y Val235, residuos descritos en la bibliografía para el complejo ketanserina/5-HT_{2A} (**Figura 31B**) [95,96]. Este análisis va en concordancia con los resultados experimentales *in-vitro* previos.

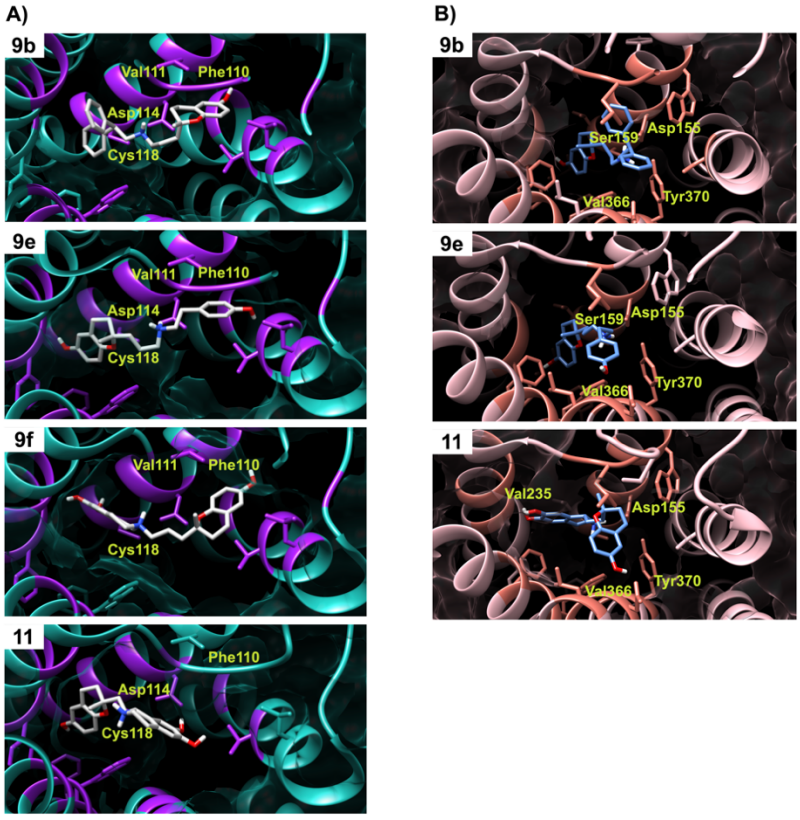


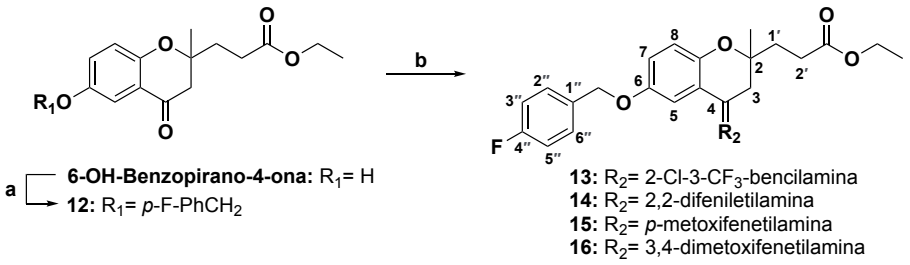
Figura 31. Visión espacial de las interacciones de los benzopirano 2-alquilamina activos con RD_2 **(A)** y R5-HT_{2A} **(B)**. Visión de las interacciones de **9b**, **9e**, **9f** y **11** (gris) con RD_2 y **9b**, **9f**, **11** (azul) con 5-HT_{2A}. Las zonas de color púrpura y salmón representan el sitio de unión para los receptores D_2 y 5-HT_{2A}, respectivamente, y el resto de la proteína se destaca en verde claro o rosa. Los nombres de los residuos que estabilizan el complejo se remarcan en la figura.

II.3. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina y actividad sobre receptores hD_2, hD_3 y $h5\text{-}HT_{2A}$

II.3.1 Síntesis

II.3.1.1 Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina

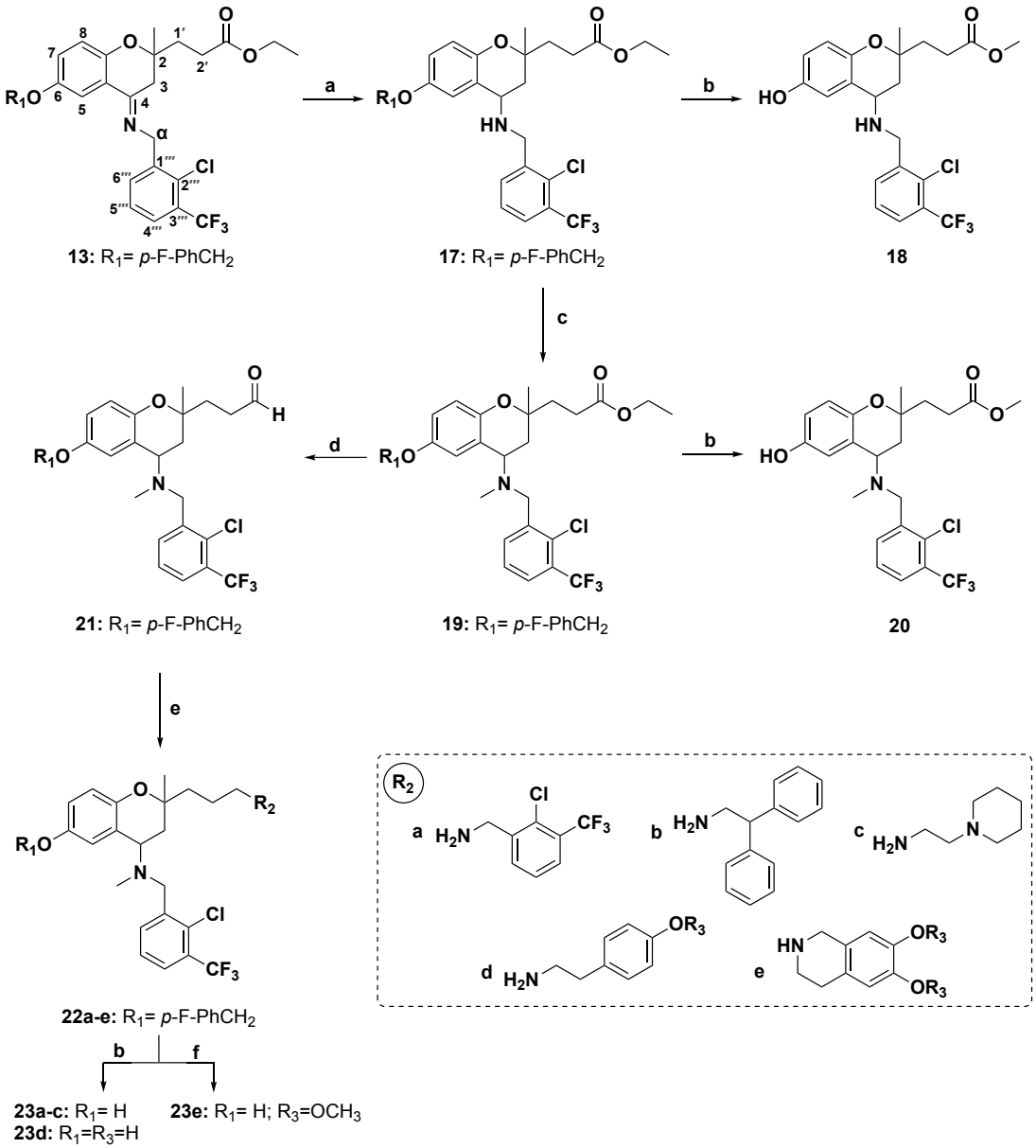
El objetivo de síntesis es obtener benzopiranos 2,4-dialquilamina protegidos con un sustituyente *p*-fluorobenciloxi o con el fenol libre en el cromanol. Una vez obtenido el núcleo benzopirano, se procedió a la *O*-protección del fenol en posición C-6, utilizando condiciones básicas de reacción para obtener el derivado con motivo *p*-fluorobenciloxi **12**. A continuación, se obtuvieron los derivados con función imina (base de Schiff) en el carbono C-4 del benzopirano por condensación del carbonilo de cetona con las aminas primarias [97] (a) 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina **13**, (b) 2,2-difeniletilamina **14**, (c) *p*-metoxifenetilamina **15** y (d) 3,4-dimetoxifenetilamina **16**. Según el motivo amina introducido se obtienen las series **a-d**, respectivamente (**Esquema 3**).



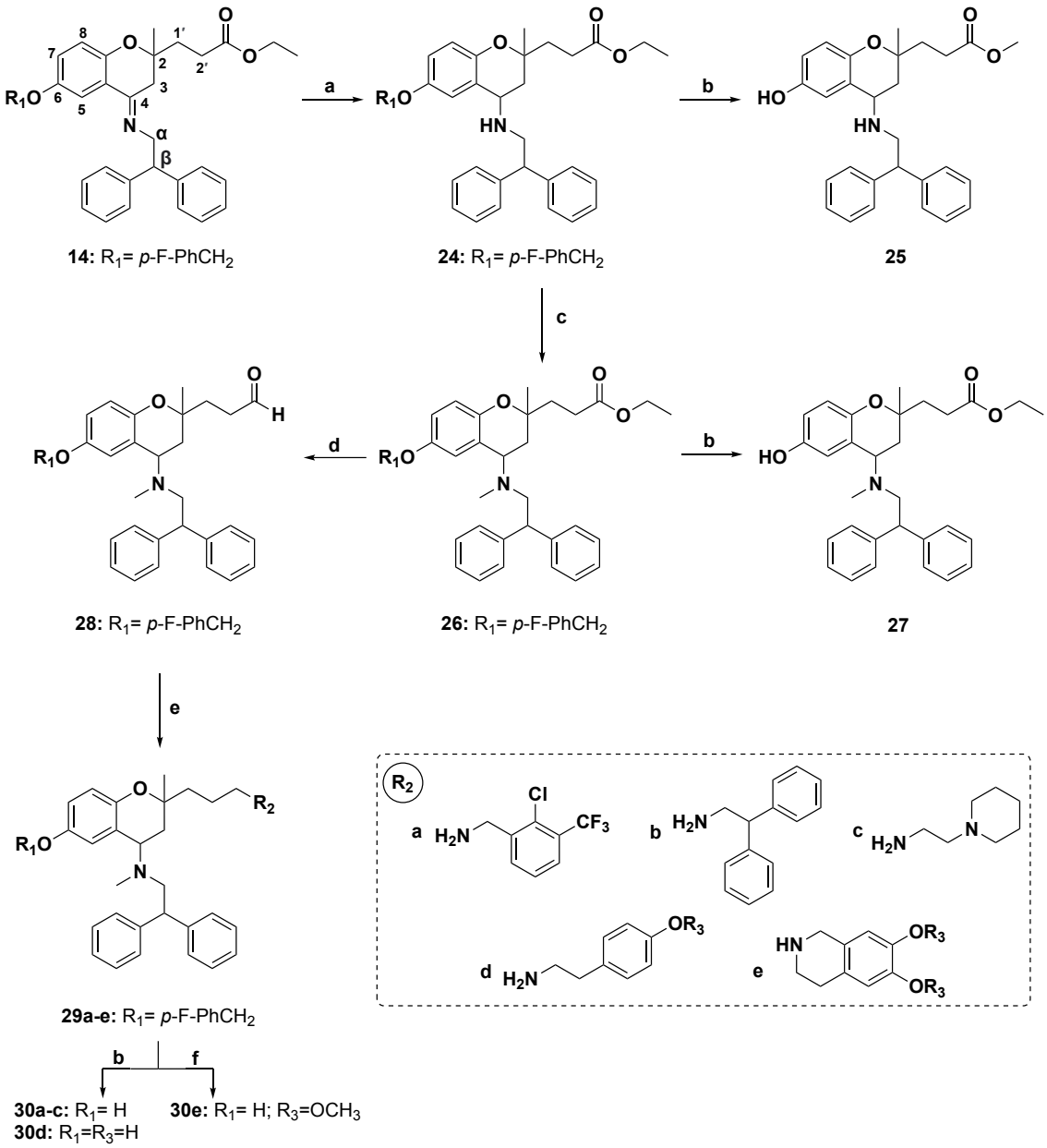
Esquema 3. Síntesis de las iminas **13-16**. *Reactivos y condiciones*: (a) cloruro de *p*-fluorobencilo, K_2CO_3, EtOH, reflujo, 3 h; (b) amina, *p*-TSA, tamiz molecular 3Å, tolueno, reflujo, overnight, N_2.

El intermedio imina se redujo a amina en presencia de borohidruro de sodio ($NaBH_4$) como agente reductor, dando lugar al benzopirano 4-alquilamina (**17**, **24**, **31**, **38**). La ruptura del enlace éter localizado en C-6 mediante el uso de BBr_3 (ácido de Lewis) dio lugar a los derivados **18**, **25**, **32** y **38** con el fenol del cromanol libre. A su vez, la *N*-metilación [98] de la amina secundaria de los compuestos **17**, **24**, **31** y **38** con formaldehído y ácido fórmico, seguido de una reducción con $NaBH_4$ dio lugar a la formación de los intermedios con amina terciaria **19**, **26**, **33** y **40**, respectivamente. La ruptura del enlace éter con BBr_3 proporcionó los compuestos **20**, **27**, **34** y **41** con el fenol del cromanol libre. La función éster de la cadena lateral en posición C-2 se redujo a aldehído con el reactivo DIBAL-H obteniéndose los intermedios **21**, **28**, **35** y **42**. Para la preparación de los benzopiranos 2,4-dialquilamina, se llevó a cabo una aminación reductiva entre el carbonilo del aldehído y la correspondiente amina para dar los derivados

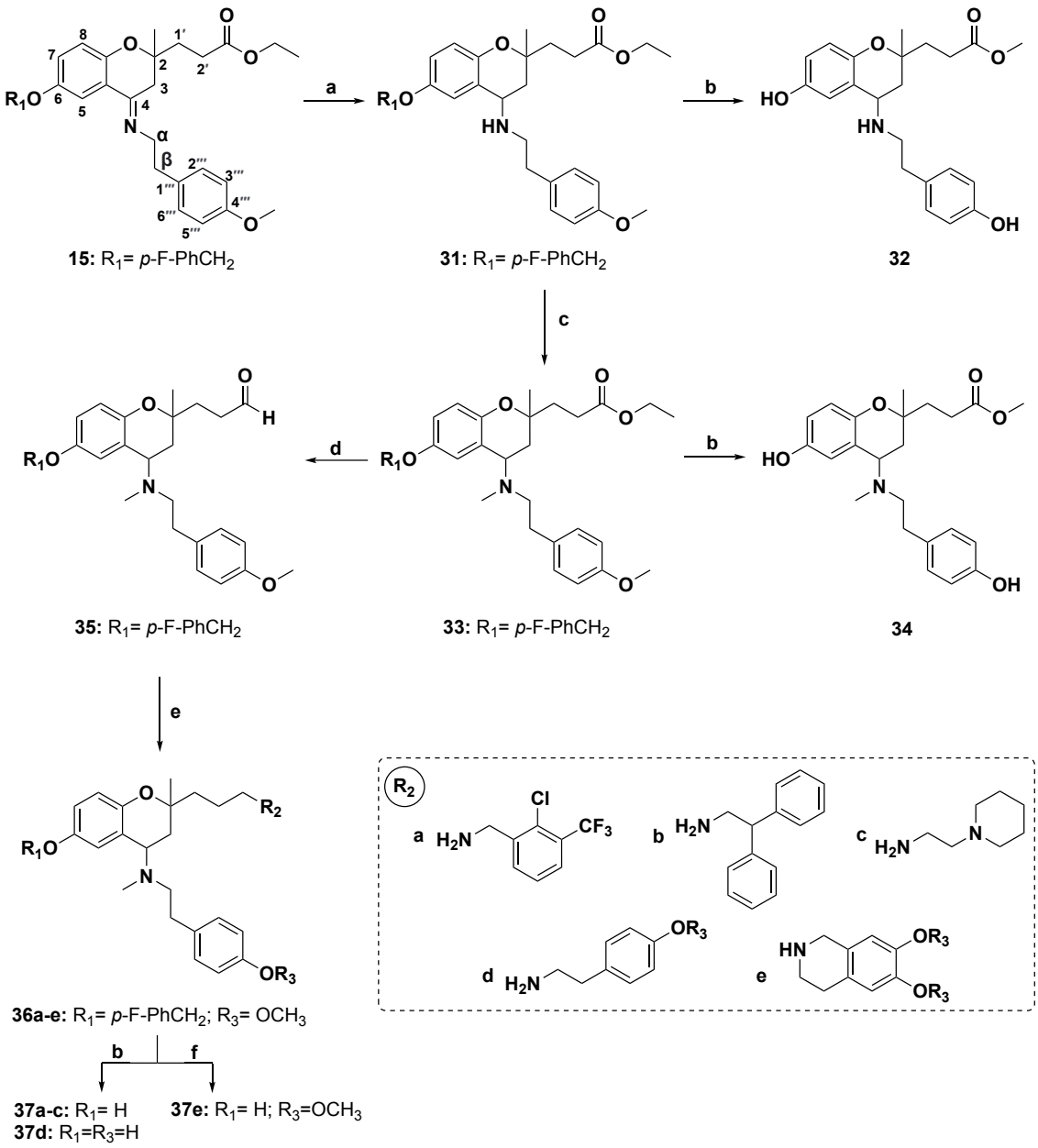
22a-e, **29a-e**, **36a-e** y **44a-e**, respectivamente. Finalmente, la desprotección de las funciones oxigenadas se llevó a cabo con BBr_3, obteniendo los derivados **23a-e**, **30a-e**, **37a-e** y **44a-e**. Para cada una de las series (A-D) se siguió el mismo procedimiento detallado anteriormente, excepto para los derivados con los motivos 3,4-dimetoxifenetilamina y 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en su estructura. En este caso, se realizaron desprotecciones parciales y solo se eliminó el sustituyente *p*-fluorobenciloxi en C-6 (**Esquemas 4-7**).



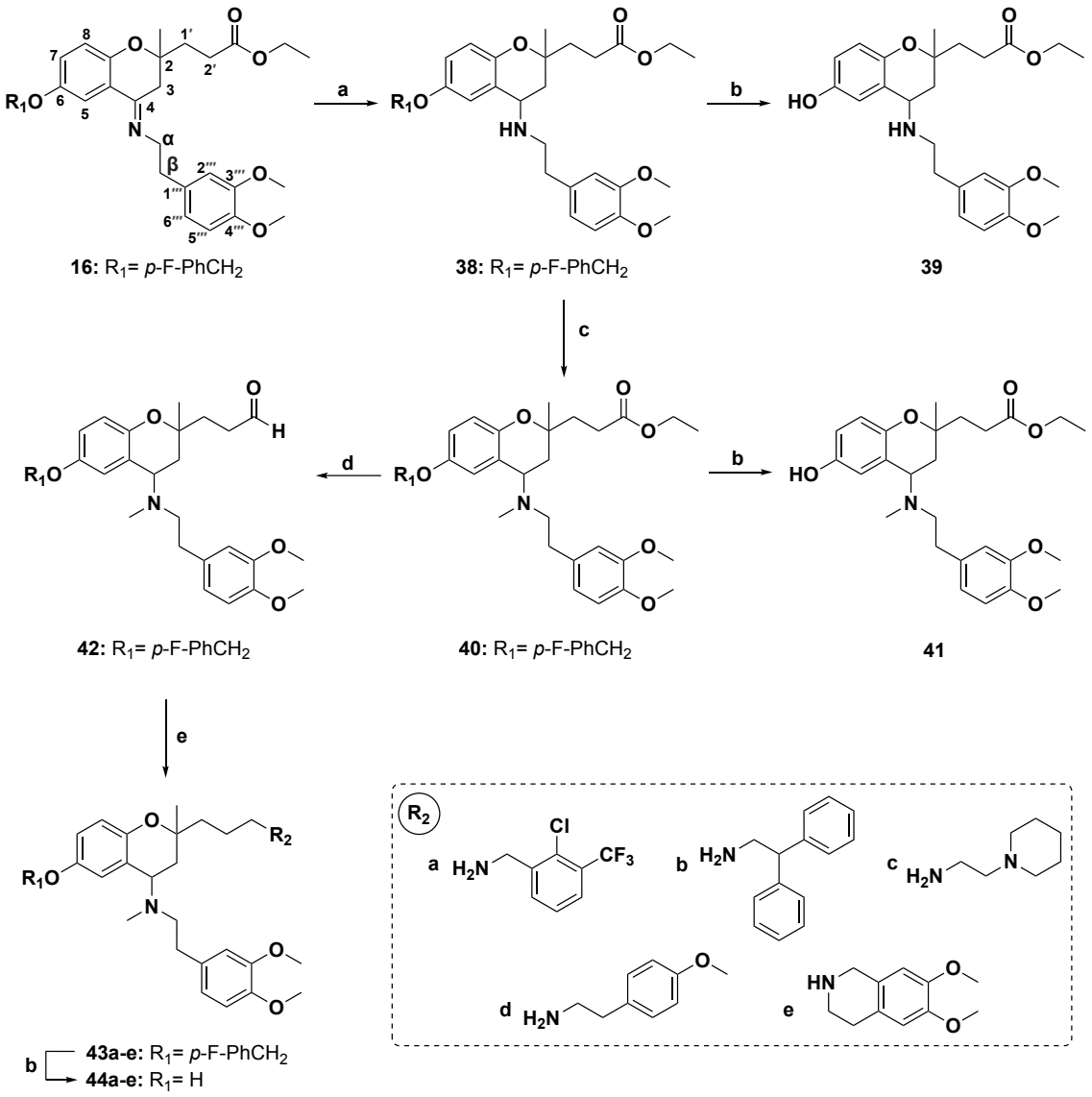
Esquema 4. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (**serie a**). *Reactivos y condiciones*: (a) $NaBH_4$, MeOH, rt., 15 min, N_2; (b) BBr_3, CH_2Cl_2, −78ºC, 1.5 h, N_2; (c) 1. HCHO, HCOOH, EtOH, reflujo, 45 min, N_2; 2. $NaBH_4$, rt., 45 min, N_2; (d) DIBAL-H 1M, CH_2Cl_2, −78ºC, 10 min, N_2; (e) aminas (**a-e**), $NaBH(OAc)_3$, ácido acético, $(CH_2)_2Cl_2$, rt, 1.5 h, N_2; (f) HCl 35%, EtOH, reflujo, 1.5 h, N_2.



Esquema 5. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (**serie b**). *Reactivos y condiciones*: (a) $NaBH_4$, MeOH, rt., 15 min, N_2; (b) BBr_3, CH_2Cl_2, −78ºC, 1.5 h, N_2; (c) 1. HCHO, HCOOH, EtOH, reflujo, 45 min, N_2; 2. $NaBH_4$, rt., 45 min, N_2; (d) DIBAL-H, CH_2Cl_2, −78ºC, 10 min, N_2; (e) aminas (**a-e**), $NaBH(OAc)_3$, ácido acético, $(CH_2)_2Cl_2$, rt, 1.5 h, N_2; (f) HCl 35%, EtOH, reflujo, 1.5 h, N_2.



Esquema 6. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (**serie c**). *Reactivos y condiciones*: (a) $NaBH_4$, MeOH, rt., 15 min, N_2; (b) BBr_3, CH_2Cl_2, −78ºC, 1.5 h, N_2; (c) 1. HCHO, HCOOH, EtOH, reflujo, 45 min, N_2; 2. $NaBH_4$, rt., 45 min, N_2; (d) DIBAL-H, CH_2Cl_2, −78ºC, 10 min, N_2; (e) aminas (**a-e**), $NaBH(OAc)_3$, ácido acético, $(CH_2)_2Cl_2$, rt, 1.5 h, N_2; (f) HCl 35%, EtOH, reflujo, 1.5 h, N_2.



Esquema 7. Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (**serie d**). *Reactivos y condiciones*: (a) $NaBH_4$, MeOH, rt., 15 min, N_2; (b) HCl 35%, EtOH, reflujo, 1.5 h, N_2; (c) 1. HCHO, HCOOH, EtOH, reflujo, 45 min, N_2; 2. $NaBH_4$, rt., 45 min, N_2; (d) DIBAL-H, CH_2Cl_2, −78ºC, 10 min, N_2; (e) aminas (**a-e**), $NaBH(OAc)_3$, ácido acético, $(CH_2)_2Cl_2$, rt, 1.5 h, N_2.

II.3.1.2 Mecanismo de síntesis: obtención de benzopiranos 2,4-dialquilamina

En el caso de la síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina, una vez obtenida la benzopirano-4-ona protegida con *p*-fluorobencilo, tiene lugar la siguiente secuencia de reacciones: formación del intermedio imina, reducción de la base de Schiff a amina con agente reductor, *N*-metilación para obtener aminas terciarias, reducción de éster a aldehído (anteriormente mencionado), aminación reductiva (anteriormente mencionado) y desprotección con BBr_3 (anteriormente mencionado) o, en su defecto, desprotección ácida para obtener los derivados total o parcialmente desprotegidos, respectivamente.

Formación de imina en el carbonilo de la benzopirano-4-ona. Para la formación del intermedio imina, tienen lugar las siguientes etapas en la reacción: protonación, adición, desprotonación, protonación, eliminación y desprotonación. En presencia de ácido (ácido *p*-toluensulfónico), se protona el oxígeno de cetona. A continuación, se produce una adición nucleofílica de la amina al carbono carbonílico dando un intermedio tetraédrico en el que se neutraliza la carga en el átomo de oxígeno y el nitrógeno queda cargado positivamente. El catión se desprotona y el medio ácido favorece la protonación del alcohol, buen grupo saliente que se eliminará en forma de agua. Como resultado se tiene la sal de iminio, que por desprotonación dará lugar a su base conjugada imina (**Figura 32**) [99].

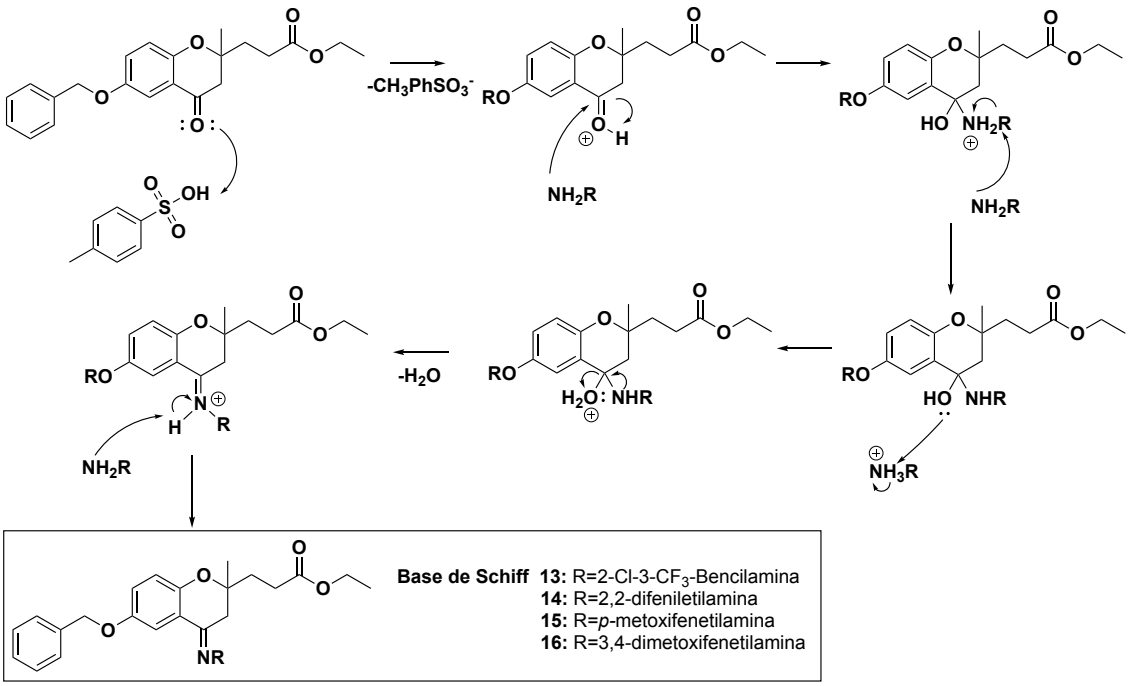


Figura 32. Mecanismo de condensación de la benzopirano-4-ona con amina para la obtención del derivado imina.

Reducción de imina a amina con $NaBH_4$: La reducción de imina a amina secundaria consta de dos etapas mecanísticas: adición nucleofílica al enlace C=N y posterior protonación del nitrógeno con carga negativa. Para ello, se hace uso de un agente reductor como fuente de hidruros como es el borohidruro de sodio (**Figura 33**) [100].

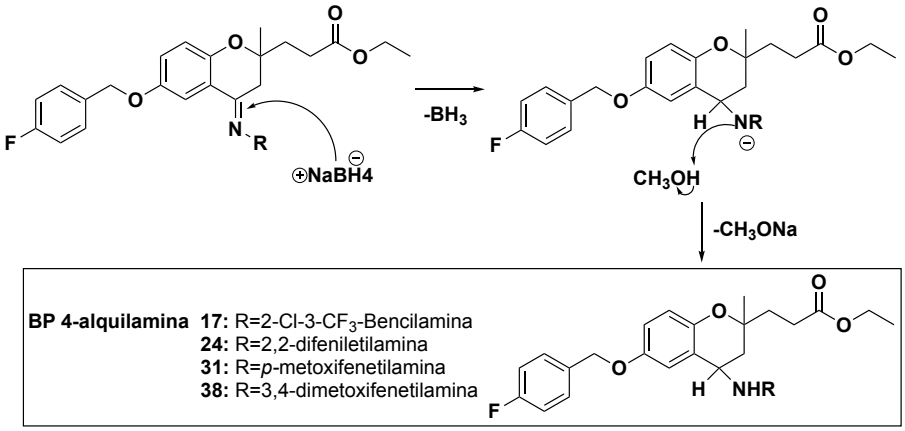


Figura 33. Mecanismo de reducción de imina con $NaBH_4$ para la obtención de amina secundaria.

Se obtiene, así, una mezcla de diasteroisómeros con dos carbonos asimétricos (en posición C-2 y C-4), lo cual da opción a cuatro estereoisómeros o conformaciones posibles: 2S4R, 2R4S, 2S4S y 2R4R (**Figura 34**). 2S4R y 2R4S son enantiómeros entre sí, es decir, son imágenes especulares no superponibles entre sí. 2S4S y 2R4R son también enantiómeros. Los enantiómeros en RMN saldrán con las mismas señales. Por su parte, 2S4R y 2S4S son diastereoisómeros entre sí, es decir, son esteroisómeros no enantiómeros. 2R4S y 2R4R son también diastereoisómeros. La diferente conformación espacial entre los dos diastereoisómeros puede hacer que en RMN haya variaciones en el desplazamiento químico de la señal (ppm) por variación en el entorno que les rodea.

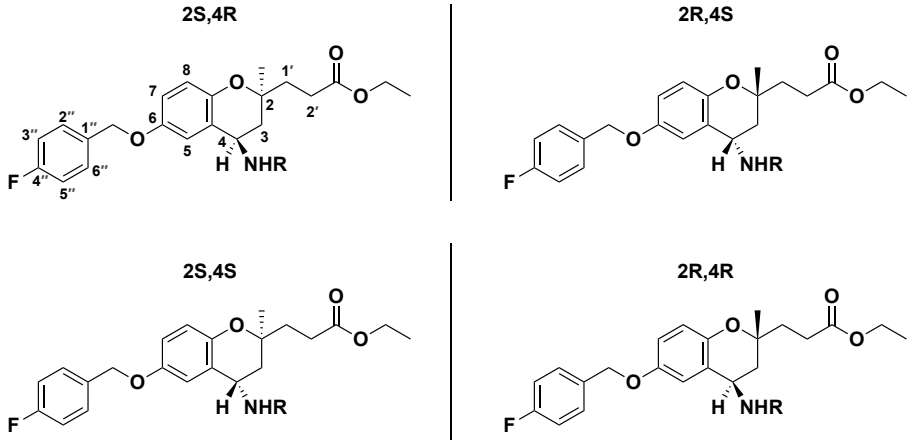


Figura 34. Conformaciones obtenidas en la síntesis de la benzopirano 4-alquilamina: 2S4R, 2R4S, 2S4S, 2R4R.

N-metilación Eschweiler-Clarke para obtención de aminas terciarias: La metilación del benzopirano 4-alquilamina con ácido fórmico y formaldehído permite obtener de forma controlada la correspondiente amina terciaria metilada (evitando el riesgo de polimetilación del yoduro de metilo, que da sales de amonio cuaternarias). La reacción entre la amina y el formaldehído resulta en el intermedio aminoalcohol (actuando el ácido fórmico como fuente de hidruros). La posterior deshidratación resulta en una sal de iminio y, finalmente, la transferencia de protón por parte de un agente reductor ($NaBH_4$) al nitrógeno protonado resulta en la amina terciaria metilada (**Figura 35**) [101].

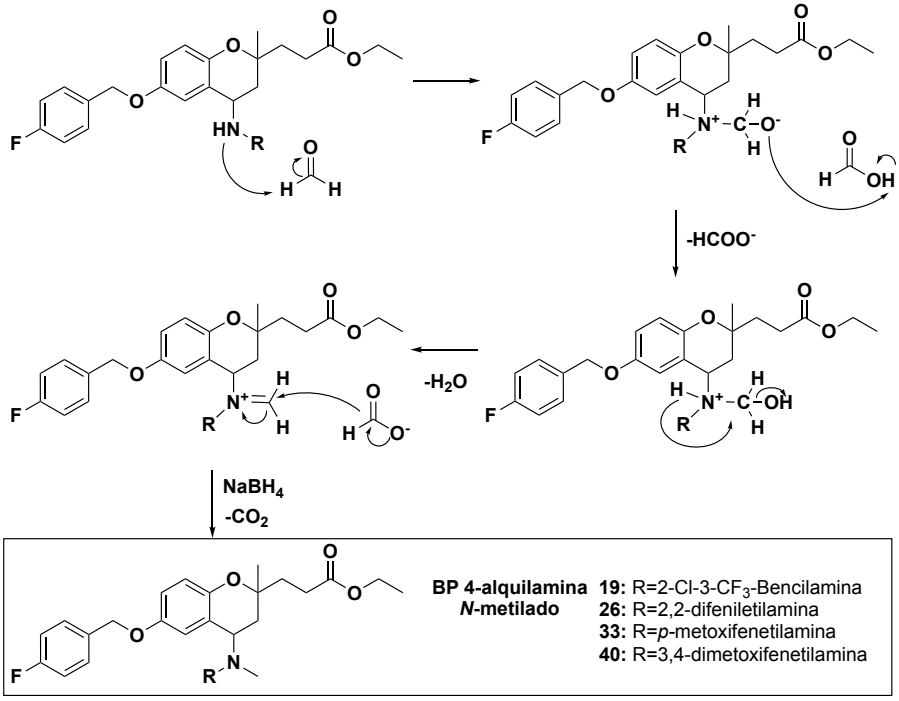


Figura 35. Mecanismo de *N*-metilación Eschweiler-Clarke para la obtención de aminas terciarias.

Hidrólisis ácida del éter bencilado: A partir de los benzopiranos 2,4-dialquilamina protegidos en posición C-6, se pueden obtener los derivados con el fenol libre mediante una hidrólisis del éter en medio ácido. Para ello, se emplea un ácido fuerte (HCl 35%) y se obtiene el correspondiente intermedio oxonio como resultado de la protonación del éter, el cual será mejor grupo saliente. El anión cloruro actúa como nucleófilo sobre el grupo saliente. Se obtienen vía SN2 el derivado 6-benciloxi y un cloruro de alquilo que contiene al grupo protector (**Figura 36**) [102].

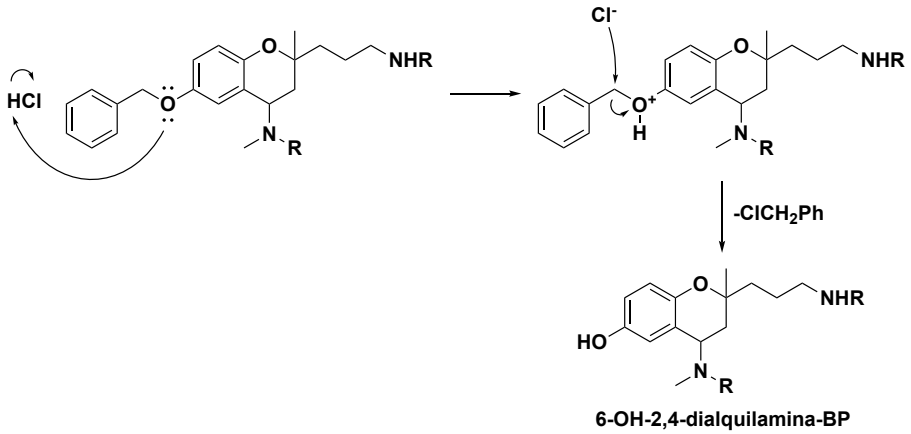


Figura 36. Hidrólisis del éter en medio ácido para la obtención de derivados con fenol libre.

II.3.2 Estudios *in-vitro*

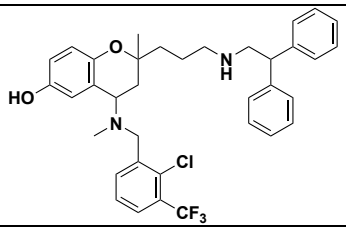
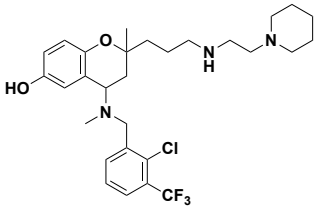
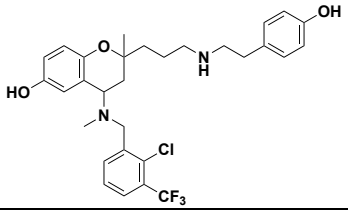
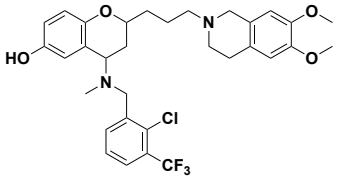
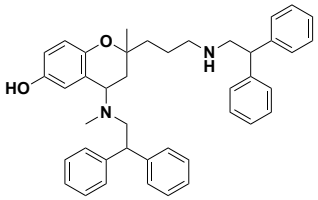
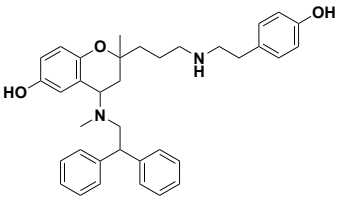
II.3.2.1 Ensayos de competición con radioligando

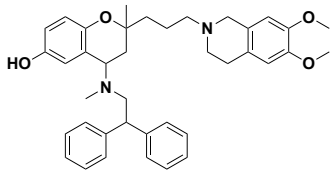
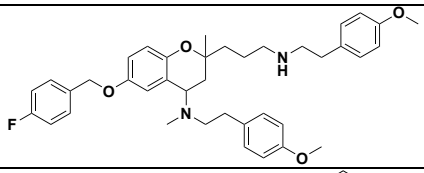
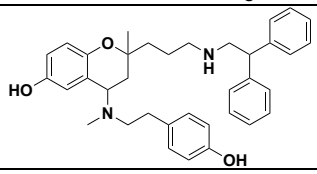
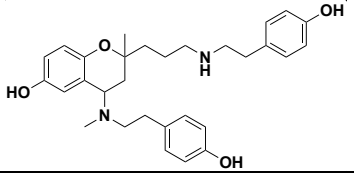
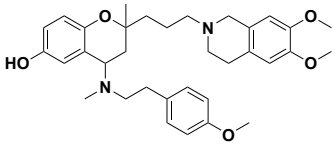
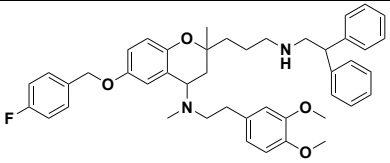
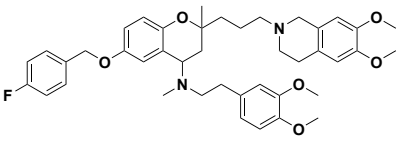
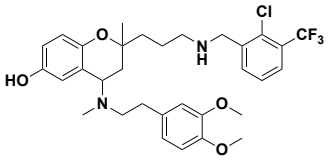
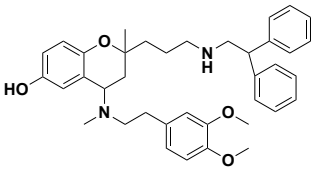
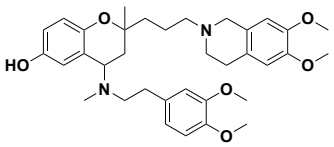
Los ensayos de competición con radioligando para los benzopiranos 4-alquilamina y 2,4-dialquilamina siguen la misma metodología a la descrita en el **Capítulo II, sección II.2.2.1 Ensayos de competición con radioligando** (*véase página 37*). En la **Tabla 5** se muestran los valores de K_i para los derivados activos.

En base a los resultados obtenidos, los benzopiranos 2,4-dialquilamina fueron capaces de desplazar el radioligando de referencia para ambos tipos de receptores, siendo los derivados desprotegidos (**23**, **30**, **37** y **44**) los que proporcionaron valores inferiores de K_i, incluso en mayor medida que los benzopiranos 2-alquilamina evaluados en la sección ***II.2.2.1 Ensayos de competición con radioligando*.** Para las cuatro series, los compuestos con el motivo 2,2-difeniletilamina (**23b**, **30b**, **37b** y **44b**) mostraron afinidad dual para receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, proporcionando valores de K_i en el rango de concentración nanomolar, siendo **44b**, el que mejores valores de afinidad para R5-HT_{2A} mostró (290,9 nM). Por su parte, los compuestos con el motivo amina 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en la cadena lateral **23e**, **30e**, **37e** y **44e**, también expresaron afinidad dual para RD y R5-HT_{2A} a concentraciones nanomolares, siendo **23e** el que mejores resultados de afinidad proporcionó. **23e** presentó selectividad sobre receptor dopaminérgico tres veces superior que frente a serotoninérgico (D_2/5-HT_{2A} ratio ≈ 0,37). Los derivados con motivo *p*-metoxifenetilamina en cadena lateral (**23d**, **30d**, **37d** y **44d**), fueron activos en las series a-d, siendo **23d** el compuesto que dio el mejor valor de afinidad para RD_2 (104,5 nM). En cuanto a los derivados 2,4-dialquilamina desprotegidos, con motivos 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina y 1-(2-aminoetil)piperidina en posición C-2, respectivamente, solo **44a** mostró afinidad para receptores serotoninérgicos a bajas concentraciones micromolares (2,6 μM). En definitiva, los compuestos que fueron capaces de desplazar el radioligando espiperona para RD_2 en mayor medida fueron los siguientes de mayor a menor: **23d**, **23e**, **44b** y **23b**. Por su parte, los mejores valores de K_i para R5-HT_{2A} los dieron: **44b**, **37d**, **23b** y **23e**. En todos ellos, en la cadena lateral en C-2 estaban presentes los motivos amina: 2,2-difeniletilamina, 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína o *p*-metoxifenetilamina. **23d**, presenta selectividad hacia RD_2 (D_2/5-HT_{2A} ratio ≈ 0,1). Para los demás compuestos, el ratio D_2/5-HT_{2A} oscila entre 0,3-3.

Cabe mencionar también que los derivados 4-alquilamina, no fueron capaces de desplazar al radioligando para ninguno de los receptores objeto de estudio. Los resultados obtenidos confirman que la función amina en cadena lateral es considerada imprescindible para la actividad dopaminérgica y serotoninérgica. Además, de los 20 derivados 2,4-dialquilamina protegidos evaluados (**22**, **29**, **36** y **43**), solo tres mostraron afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y D_2: **36d**, **43b** y **43e**.

Tabla 5. Parámetro de afinidad de unión K_i (nM) de los benzopiranos 2,4-dialquilamina activos para receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y receptores dopaminérgicos D_2. Los valores representan la media de tres experimentos independientes (n=3).

	Compuestos		K_i (nM)	
			h5-HT_{2A}[a]	**hD_2**[b]
Serie a	**23b**		627,4	375,4
	23c		3838,0	3334,0
	23d		1099,0	**104,5**
	23e		693,9	257,9
Serie b	**30b**		1483,0	906,3
	30d		2098,0	736,2

	30e		874,0	941,1
Serie c	**36d**		1801,0	5067,0
	37b		793,5	516,3
	37d		370,2	1093,0
	37e		1996,0	996,0
Serie d	**43b**		NA	1191,0
	43e		2542,0	1270,0
	44a		2612,0	NA
	44b		**290,9**	301,8
	44e		1123,0	989,1
	Haloperidol		-	9,9
	Risperidona		0,2	-

II.3.3 Modelización molecular

Para obtener más información sobre las interacciones de los compuestos **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** con los receptores D_2 y 5-HT_{2A}, se llevaron a cabo estudios de modelización molecular (**Figura 37**). Los compuestos **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** se unen en la misma región del sitio activo del RD_2 que la espiperona, antagonista D_2 (**Figura 37A**) [87]. De este modo, la espiperona y los benzopiranos 2,4-dialquilamina **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** en interacción con el complejo RD_2 mostraron interacciones con los aminoácidos Asp114, Val111, Cys118, Cys182, Ile184 y/o Val91. Además, **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b**, en interacción con el complejo R5-HT_{2A} exhibieron afinidad para Asp155, Tyr370, Ser159, Trp151, Phe339 y/o Leu229, residuos descritos en la bibliografía para el complejo ketanserina (antagonista serotoninérgico) /5-HT_{2A} (**Figura 37B**) [88,89]. Este análisis va en concordancia con los resultados experimentales *in-vitro* previos.

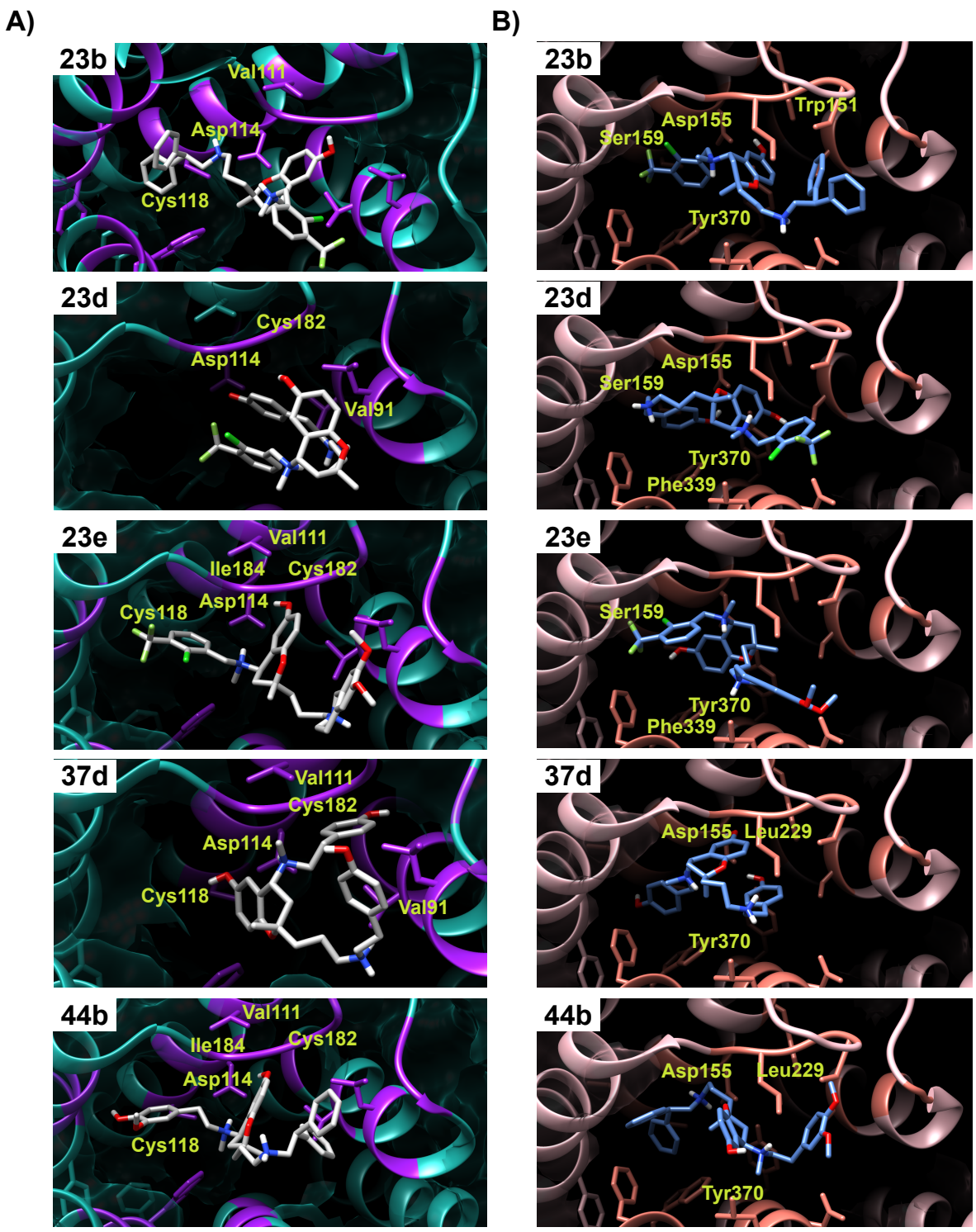


Figura 37. Visión espacial de las interacciones de los benzopirano 2,4-dialquilamina activos para RD_2 **(A)** y R5-HT_{2A} **(B)**. Visión de las interacciones de **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** (gris) con RD_2 y **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** (azul) con 5-HT_{2A}. Las zonas de color púrpura y salmón representan el sitio de unión para los receptores D_2 y 5-HT_{2A}, respectivamente, y el resto de la proteína se destaca en verde claro o rosa. Los nombres de los residuos que estabilizan el complejo se remarcan en la figura.

II.4 Discusión de resultados

En base a los resultados obtenidos para los compuestos estudiados, podemos proponer el siguiente estudio REA (**Figura 38**):

(i) Los derivados con el fenol libre en el cromanol (R_1=H) dieron mejores valores de afinidad para los compuestos ensayados que los derivados con motivo benciloxi (R_1=CH_2Ph) y *p*-fluorobenciloxi (R_1=CH_2Ph-*p*-F).

(ii) Teniendo en cuenta los valores de afinidad obtenidos para los benzopiranos 2-alquilamina, 4-alquilamina y 2,4-dialquilamina, se puede observar que los derivados 2,4-dialquilamina mejoraron los valores de K_i obtenidos en los ensayos de competición respecto a sus análogos 2-alquilamina. Por su parte, los derivados 4-alquilamina no mostraron ninguna afinidad por los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, lo que confirma la importancia de la función nitrogenada en posición C-2.

(iii) La afinidad por receptores dopaminérgicos y/o serotoninérgicos en función del motivo amina introducido en posición C-2 mostró la siguiente tendencia: derivados 2,2-difeniletilamina, *p*-metoxifenetilamina y 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína > 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina y 1-(2-aminoetil)piperida >> metilhistidinato. La nula actividad de los derivados con metilhistidinato nos llevó a descartar la síntesis de los derivados 2,4-dialquilamina con este motivo.

(iv) Los ensayos funcionales en benzopiranos 2-alquilamina mostraron que **9b**, **9e** y **11** se comportan como antagonistas 5-HT_{2A} y agonistas parciales D_2. Las curvas de dosis-respuesta de **9b** sobre dopamina confirmaron el carácter de agonista parcial, análogo al aripiprazol y a la nueva generación de antipsicóticos. Por contra, **9f** no fue capaz de disminuir los niveles de AMPc estimulados por forskolina y los estudios del compuesto sobre dopamina confirmaron su perfil de antagonista D_2, comportamiento propio de antipsicóticos de primera generación. Por todo ello, los benzopiranos 2-alquilamina (propanamina) representan un esqueleto de interés para la síntesis y desarrollo de nuevos agentes antipsicóticos.

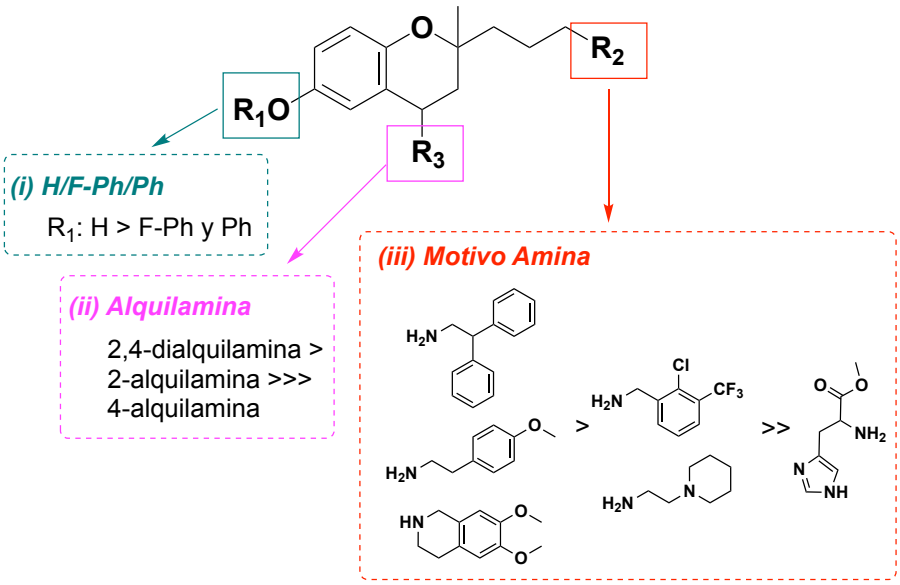


Figura 38. Estudio REA de actividad dopaminérgica y/o serotoninérgica de benzopiranos alquilamina.

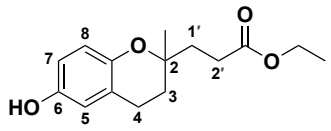
II.5. Parte experimental

II.5.1 Equipos utilizados

Se realizó espectrometría de masas por ionización electrónica (EIMS) y espectrometría de masas de ionización por electropulverización de alta resolución (HREIMS) con un espectrómetro VG Auto Spec Fisons (Fisons, Loughborough, UK). La detección por cromatografía líquida-espectrometría de masas se realizó en cromatógrafo de líquidos de ultra alta precisión (UHPLC) (Shimadzu, LCMS-8040) acoplado a un espectrómetro masas-masas de triple cuadrupolo (MS / MS) equipado con una fuente de ionización por electropulverización (ESI) (Shimadzu, Kioto, Japón). Los espectros de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C se llevaron a cabo con $CDCl_3$ como disolvente en un espectrómetro Bruker AC-300, AC-400 o AC-500 (Bruker Instruments, Kennewick, WA). Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm relativos a una referencia de disolvente deuterado interna, con las multiplicidades indicadas como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete) o br (amplio). Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hercios (Hz). Todas las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía de capa fina con gel de sílice 60 F254 (Merck 5554; Merck Group, Darmstadt, Germany). Los residuos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (40–63 μm, Merck Group). Los disolventes y reactivos se adquirieron de fuentes comerciales como Scharlab S.L. (Barcelona, Spain) y Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), respectivamente, y usados sin purificación previa, a menos que se indique lo contrario. Disolventes secos y destilados se utilizaron en las reacciones llevadas a cabo bajo N_2. Los rendimientos citados son de material purificado. Los compuestos finales obtuvieron un grado de pureza igual o superior al 95% tal y como se desprende de los análisis RMN ^{1}H y LC-MS/MS.

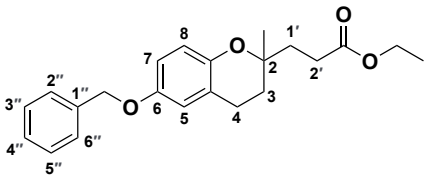
II.5.2 Síntesis

II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina

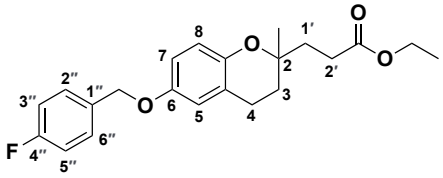


2-(Etilpropanoato)-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol ***(1)***. El núcleo benzopirano se obtuvo por condensación *oxa*-Michael entre la 2,5-dihidroxiacetofenona (5 g; 32,8 mmol) y el etil levulinato (4,75 mL; 16,4 mmol) utilizando pirrolidina como base (4,35 ml; 49,3 mmol). La benzopirano-4-ona (3,6 g; 12,96 mmol) se disolvió en una mezcla de AcOH-H_2O (2:1, *v/v*) (15 mL). Posteriormente, se añadieron hierro en polvo (1,94 g) y HCl concentrado (8 mL) en pequeñas porciones durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a agitación durante una hora y, posteriormente, se añadieron 15 mL de H_2O y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con Na_2SO_4 anhidro y evaporadas hasta sequedad. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 85:15) para obtener el éster de dihidrobenzopirano **1** (2 g; 7,52 mmol; 58%) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67-6.50 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.12 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-4), 2.46 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-2'), 2.09-1.67 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.32-1.17 (m, 6H, CH_3-2, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9 ($CO_2CH_2CH_3$), 148.7 (C-6), 147.5 (C-8a), 121.7 (C-4a), 117.9 (CH-5), 115.4 (CH-7), 114.6 (CH-8), 74.7 (C-2), 60.5 ($CO_2CH_2CH_3$), 34.4 (CH_2-1'), 31.1 (CH_2-3), 28.8 (CH_2-2'), 23.7 (CH_3-2), 22.2 (CH_2-4), 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$). HREIMS m/z calculado para $C_{15}H_{20}O_4$ $[M]^+$ 264.1362, encontrado: 264.1356.

Procedimiento general para la O-protección del dihidrobenzopirano (2, 3). La solución del compuesto **1** (2 g; 7,58 mmol), cloruro de bencilo (1,12 mL; 9,85 mmol) o cloruro de *p*-fluorobencilo (1,20 mL; 9,85 mmol) y K_2CO_3 anhidro (1,6 g; 11,37 mmol) en etanol absoluto (20 mL) se sometió a agitación durante 3 h a reflujo y bajo N_2. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se redisolvió en CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con HCl 1M (2 × 15 mL) y salmuera (2 × 15 mL), se deshidrató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a baja presión hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para obtener los ésteres de benzopirano *O*-protegidos **2** (2,04 g; 5,76 mmol; 76%) y **3** (2,23 g; 5,99 mmol; 79%), como aceites con coloración ligeramente amarilla.



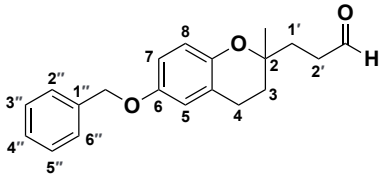
*6-(Benciloxi)-2-(etilpropanoato)-2-metildihidrobenzopirano (**2**)*. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.28 (m, 5H, OCH_2*Ph*), 6.80-6.66 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.99 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.13 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 2.76 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H, CH_2-4), 2.48 (t, *J*= 8.1, 2H, CH_2-2'), 2.11-1.67 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-3), 1.35-1.14 (m, 6H, CH_3-2, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8 (*C*$O_2CH_2CH_3$), 152.3 (C-6), 147.9 (C-8a), 137.5 (C-1"), 128.5 (2C, CH-3", CH-5"), 127.8 (CH-4"), 127.5 (2C, CH-2", CH-6"), 121.5 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.2 (CH-7), 114.5 (CH-8), 74.7 (C-2), 70.7 (O*C*H$_2$Ph), 60.4 (CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 34.5 ($CH_2$-1'), 31.2 ($CH_2$-3), 28.8 ($CH_2$-2'), 23.8 ($CH_3$-2), 22.4 ($CH_2$-4), 14.3 ($CO_2CH_2$*CH*$_3$). HREIMS m/z calculado para $C_{22}H_{27}O_4$ $[M+H]^+$ 355.1904, encontrado: 355.1896.



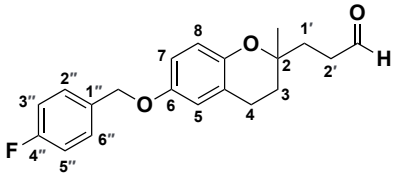
*2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-2-metildihidrobenzopirano (**3**)*. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.34 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.12-6.98 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.77-6.65 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.93 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.14 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 2.75 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H, CH_2-4), 2.49 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H, CH_2-2'), 2.13-1.68 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.33-1.20 (m, 6H, CH_3-2, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 (*C*$O_2CH_2CH_3$), 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 152.1 (C-6), 148.0 (C-8a), 133.4 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1"), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 121.5 (C-4a), 117.9 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7), 114.5 (CH-8), 74.8 (C-2), 69.9 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.4 (CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 34.5 ($CH_2$-1'), 31.1 ($CH_2$-3), 28.8 ($CH_2$-2'), 23.7 ($CH_3$-2), 22.4 ($CH_2$-4), 14.3 ($CO_2CH_2$*CH*$_3$). HREIMS m/z calculado para $C_{22}H_{25}FO_4$ $[M]^+$ 372.1737, encontrado: 372.1730.

Procedimiento general para la síntesis de aldehídos (4, 5). Los compuestos **2** (1,95 g; 5,5 mmol) o **3** (2,05 g; 5,5 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y se sometieron a agitación durante 10 min a −78 ºC bajo N_2. A la solución se añadieron, gota a gota, 8,25 mL de solución del reactivo DIBAL-H 1,0 M en THF. La reacción se detuvo

tras añadir 5 mL de MeOH y, tras 15 min, se añadieron 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl. La reacción se agitó durante 10 min adicionales a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Al residuo se le añadió agua y se realizó una extracción L/L con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para proporcionar los aldehídos correspondientes **4** (1,5 g; 4,84 mmol; 88%) y **5** (1,66 g; 5,06 mmol; 92%) como aceites incoloros.

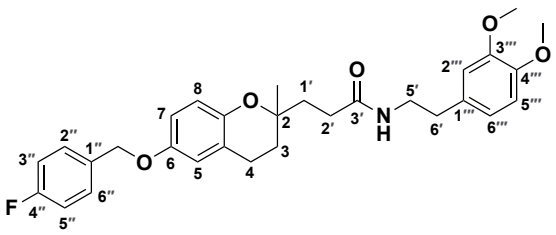


*6-(Benciloxi)-2-metil-2-propanaldihidrobenzopirano (**4**).* RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (t, *J*= 1.7 Hz, 1H, CHO), 7.47-7.25 (m, 5H, OCH_2*Ph*), 6.79-6.63 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.99 (s, 2H, O*C*H_2Ph), 2.84-2.68 (m, 2H, CH_2-4), 2.68-2.50 (m, 2H, CH_2-2'), 2.15-1.73 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-3), 1.26 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.3 (CHO), 152.4 (C-6), 147.7 (C-8a), 137.4 (C-1"), 128.6 (2C, CH-3", CH-5"), 127.9, (CH-4") 127.5 (2C, CH-2", CH-6"), 121.4 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.2 (CH-7), 114.6 (CH-8), 74.7 (C-2), 70.7 (O*C*H_2Ph), 38.5 (CH_2-2'), 31.8 (CH_2-1'), 31.3 (CH_2-3), 23.8 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{20}H_{23}O_3$ $[M+H]^+$ 311.1642, encontrado: 311.1634.



*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-propanaldihidrobenzopirano (**5**).* RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.75 (t, *J*= 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.44-7.33 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.12-6.98 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.80-6.66 (m, 3H, CH-5, CH-7 CH-8), 4.93 (s, 2H, O*C*H_2Ph-*p*-F), 2.79-2.71 (m, 2H, CH_2-4), 2.63-2.54 (m, 2H, CH_2-2'), 2.13-1.68 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.26 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.2 (CHO), 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 152.2 (C-6), 147.8 (C-8a), 133.3 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1"), 129.4 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 121.6 (C-4a), 117.9 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 115.3 (CH-7), 114.6 (CH-8), 74.7 (C-2), 69.9 (O*C*H_2Ph-*p*-F), 38.5 (CH_2-2'),

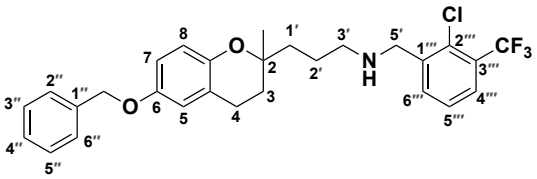
31.9 (CH_2-1'), 31.2 (CH_2-3), 23.8 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{20}H_{22}FO_3$ $[M+H]^+$ 329.1547, encontrado: 329.1552.



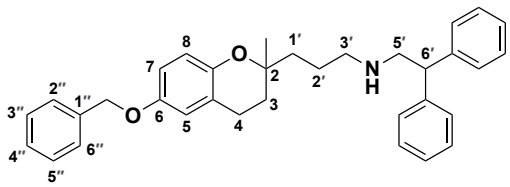
*(N-3,4-Dimetoxifenetil)-3-(6-(p-fluorobenciloxi)-2-metildihidrobenzopirano-2-il)-propanamida (**6**).* El derivado con función éster **3** (500 mg; 1,53 mmol) se trató con una solución acuosa de KOH al 20% durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción conteniendo el éster hidrolizado se evaporó en rotavapor, se disolvió con CH_2Cl_2 anhidro, se trató con $SOCl_2$ (0,8 mL; 11,4 mmol) y se sometió a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó para obtener el cloruro de ácido, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) y se añadieron 3,5 mmol de 3,4-dimetoxifenetilamina, 4-DMAP (100 mg; 0,82 mmol) y Et_3N (30 μL; 0,23 mmol) mantenido en baño de hielo durante 1 h bajo N_2. Terminada la reacción, se añadió una solución acuosa con HCl al 5% (1,5 mL) y se realizó una extracción L/L con CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$ (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad para dar la amida **6** como un aceite blanco (488 mg, 63%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.33 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.08-7.02 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.80-6.62 (m, 6H, CH-5, CH-7 CH-8, CH-2"', CH-5"', CH-6"'), 5.69 (s, NH), 4.92 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 3.85 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.48-3.45 (m, 2H, CH_2-5'), 2.81-2.67 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-6'), 2.32-2.27 (CH_2-2'), 2.03-1.83 (m, 2H, CH_2-1'), 1.80-1.67 (m, 2H, CH_2-3), 1.25 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (CO), 162.0 (d, J_{CF}= 244 Hz, C-4"), 158.3 (C-3"', C-4"'), 152.1 (C-6), 147.9 (C-8a), 133.2 (d, J_{CF}= 3 Hz, C-1"), 130.9 (C-1"'), 129.7 (CH-6"'), 129.3 (d, J_{CF}= 8 Hz, CH-2", CH-6"), 121.6 (C-4a), 117.5 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21 Hz, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7), 114.5 (CH-8), 114.1 (2C, CH-2"', CH-5"'), 75.0 (C-2), 70.0 (OCH_2Ph-*p*-F), 55.3 (2xOCH_3), 40.8 (CH_2-5'), 35.2 (CH_2-1'), 34.8 (CH_2-6'), 31.2 (CH_2-3), 30.8 (CH_2-2'), 23.7 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{30}H_{35}FNO_5$ $[M+H]^+$ 508.2494, encontrado: 508.2481.

***Procedimiento general para la síntesis de benzopirano-aminas (7a-f** y **8a-f)*.** La mezcla de los aldehídos **4** (186,2 mg; 0,6 mmol) o **5** (197 mg; 0,6 mmol) y de 1 mmol de

la amina correspondiente (a) 2-cloro-3-(trifluorometil)-bencilamina), (b) 2,2-difeniletilamina, (c) 1-(2-aminoetil)piperidina, (d) metilhistidinato, (e) *p*-metoxifenetilamina o (f) 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína, en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), se sometió a agitación durante 15 min a temperatura ambiente bajo N_2. Posteriormente, se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 mmol) y una gota de ácido acético y la solución se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (15 mL) y se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener los compuestos **7a-f** y **8a-f** como aceites incoloros.

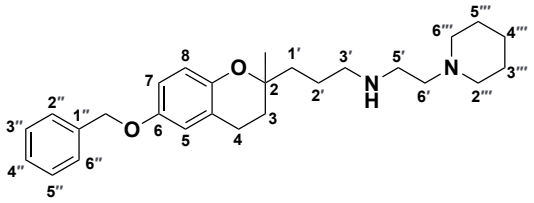


*6-Benciloxi-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metildihidrobenzopirano (**7a**)* (81%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.59 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.47-7.28 (m, 6H, CH-4''', OCH_2Ph), 6.76-6.64 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.98 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.00 (s, 2H, CH_2-5'), 2.77-2.61 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-3'), 1.86-1.58 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.27 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.2 (C-6), 147.9 (C-8a), 138.1 (C-1'''), 137.4 (C-1''), 133.8 (CH-6'''), 131.9 (C-2'''), 129.0 (d, J_{CF}= 31.9 Hz, C-3'''), 128.5 (2C, CH-3'', CH-5''), 127.8 (CH-4''), 127.5 (2C, CH-2'', CH-6''), 126.9 (CH-4'''), 126.8 (CH-5'''), 122.9 (q, J_{CF}= 271.5 Hz, CF_3), 121.6 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.1 (CH-7), 114.4 (CH-8), 75.4 (C-2), 70.6 (OCH_2Ph), 49.9 (CH_2-5'), 48.9 (CH_2-3'), 36.9 (CH_2-1'), 31.0 (CH_2-3), 23.9 (CH_3-2), 23.2 (CH_2-2'), 22.4 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{28}H_{30}ClF_3NO_2$ $[M+H]^+$ 504.1912, encontrado: 504.1904.

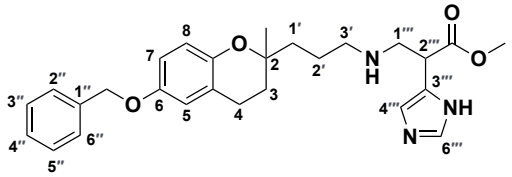


*6-Benciloxi-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7b**)* (64%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.14 (m, 15H, OCH_2Ph, 2x*Ph*), 6.80-6.61 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.99 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.47 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-6'), 3.40 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.78-2.64 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-3'), 1.78-1.63 (m, 4H, CH_2-3,

CH_2-2'), 1.57-1.43 (m, 2H, CH_2-1'), 1.20 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.2 (C-6), 147.7 (C-8a), 141.4 (2C, *C*-Ph), 137.4 (C-1''), 128.8, 127.9 y 127.0 (10C, *CH*-Ph), 128.5 (2C, CH-3'', CH-5''), 127.8 (CH-4''), 127.4 (2C, CH-2'', CH-6''), 121.5 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.1 (CH-7), 114.4 (CH-8), 75.3 (C-2), 70.6 (O*C*H_2Ph), 52.5 (CH_2-5'), 49.2 (CH-6'), 48.8 (CH_2-3'), 36.6 (CH_2-1'), 30.9 (CH_2-3), 23.7 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4), 21.9 (CH_2-2'). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{34}H_{38}NO_2$ $[M+H]^+$ 492.2897, encontrado: 492.2893.

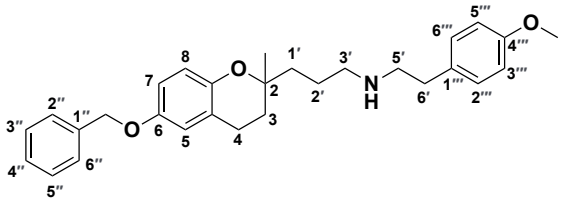


*6-Benciloxi-2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7c**)* (73%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.27 (m, 5H, OCH_2*Ph*), 6.77-6.64 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.97 (s, 2H, O*C*H_2Ph), 2.76-2.67 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-5'), 2.67-2.58 (m, 2H, CH_2-3'), 2.46 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H, CH_2-6'), 2.40-2.31 (m, 4H, CH_2-2''', CH_2-6'''), 1.87-1.69 (m, 2H, CH_2-3), 1.66-1.58 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-2'), 1.58-1.50 (m, 4H, CH_2-3''', CH_2-5'''), 1.47-1.36 (m, 2H, CH_2-4'''), 1.26 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.0 (C-6), 148.0 (C-8a), 137.4 (C-1''), 128.4 (2C, CH-3'', CH-5''), 127.7 (CH-4''), 127.4 (2C, CH-2'', CH-6''), 121.6 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.1 (CH-7), 114.3 (CH-8), 75.6 (C-2), 70.6 (O*C*H_2Ph), 58.4 (CH_2-6'), 54.7 (2C, CH_2-2''', CH_2-6'''), 50.2 (CH_2-3'), 46.4 (CH_2-5'), 37.0 (CH_2-1'), 30.9 (CH_2-3), 25.9 (2C, CH_2-3''', CH_2-5'''), 24.3 (CH_2-4'''), 24.0 (2C, CH_3-2, CH_2-2'), 22.4 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{27}H_{39}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 423.3006, encontrado: 423.3009.

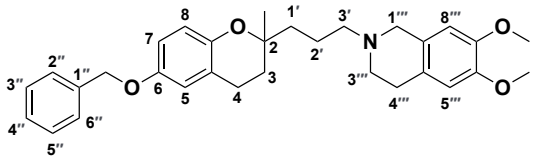


*6-Benciloxi-2-[N-(metilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7d**)* (45%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H, CH-6'''), 7.44-7.28 (m, 5H, OCH_2*Ph*), 6.80 (s, 1H, CH-4'''), 6.77-6.61 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.98 (s, 2H, O*C*H_2Ph), 3.71 (s, 3H, O*C*H_3), 3.57-3.51 (m, 1H, CH-1'''), 3.10-2.83 (m, 2H, CH_2-2'''), 2.80-2.62 (m, 3H, CH_2-4, CH_{2a}-3'), 2.58-2.43 (m, 1H, CH_{2b}-3'), 1.87-1.52 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.25 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 (*C*OOCH_3), 152.1 (C-6), 147.9

(C-8a), 137.4 (C-1''), 134.5 (CH-6'''), 130.9 (C-3'''), 128.5 (2C, CH-3'', CH-5''), 127.8 (CH-4''), 127.4 (2C, CH-2'', CH-6''), 121.6 (C-4a), 119.7 (CH-4'''), 117.7 (CH-5), 115.1 (CH-7), 114.4 (CH-8), 75.4 (C-2), 70.6 (O*CH*$_2$Ph), 61.1 (CH-1'''), 52.2 (OCH$_3$), 48.3 (CH$_2$-3'), 37.0 (CH$_2$-1'), 31.0 (CH$_2$-3), 28.9 (CH$_2$-2'''), 23.9 (CH$_3$-2), 23.7 (CH$_2$-2'), 22.4 (CH$_2$-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{27}H_{34}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 464.2544, encontrado: 464.2543.

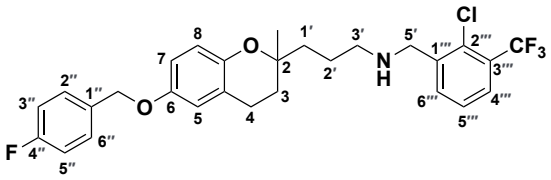


6-Benciloxi-2-[N-(p-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano ***(7e)*** (76%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.28 (m, 5H, OCH$_2$*Ph*), 7.13 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, CH-2''', CH-6'''), 6.85 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.80-6.65 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.99 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 3.79 (s, 3H, OCH$_3$), 2.88-2.68 (m, 6H, CH$_2$-4, CH$_2$-5', CH$_2$-6'), 2.67-2.60 (m, 2H, CH$_2$-3'), 1.90-1.68 (m, 2H, CH$_2$-3), 1.68-1.50 (m, 4H, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.26 (s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.0 (C-4'''), 152.1 (C-6), 148.0 (C-8a), 137.4 (C-1''), 131.9 (C-1'''), 129.5 (2C, CH-2''', CH-6'''), 128.4 (2C, CH-3'', CH-5''), 127.7 (CH-4''), 127.4 (2C, CH-2'', CH-6''), 121.6 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.1 (CH-7), 114.3 (CH-8), 113.8 (2C, CH-3''', CH-5'''), 75.5 (C-2), 70.6 (O*CH*$_2$Ph), 55.2 (OCH$_3$), 51.2 (CH$_2$-5'), 50.1 (CH$_2$-3'), 37.0 (CH$_2$-1'), 35.3 (CH$_2$-6'), 30.9 (CH$_2$-3), 24.1 (CH$_2$-2'), 24.0 (CH$_3$-2), 22.4 (CH$_2$-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{29}H_{36}NO_3$ $[M+H]^+$ 446.2690, encontrado: 446.2702.

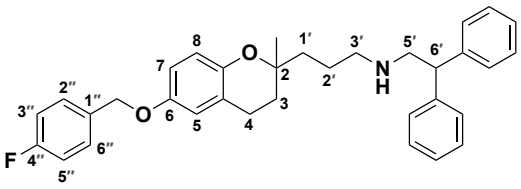


6-Benciloxi-2-[N-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano ***(7f)*** (73%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.29 (m, 5H, OCH$_2$*Ph*), 6.77-6.67 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 6.59 (s, 1H, CH-5'''), 6.52 (s, 1H, CH-8'''), 4.98 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 3.83 (2s, 6H, 2xO*CH*$_3$), 3.65 (s, 2H, CH$_2$-1'''), 2.86-2.78 (m, 4H, CH$_2$-3''', CH$_2$-4'''), 2.74 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H, CH$_2$-4), 2.63-2.54 (m, 2H, CH$_2$-3'), 1.90-1.55 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.28 (s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152.1 (C-6), 148.0 (C-8a), 147.6 y 147.2 (2C, C-6''' y C-7'''), 137.4 (C-1''), 128.4 (2C,

CH-3", CH-5"), 127.7 (CH-4"), 127.4 (2C, CH-2", CH-6"), 125.6 y 125.4 (C-4a''' y C-8a'''), 121.6 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.1 (CH-7), 114.3 (CH-8), 111.2 (CH-5'''), 109.4 (CH-8'''), 75.4 (C-2), 70.6 (OCH_2Ph), 57.7 (CH_2-3'), 55.8 (2C, 2xOCH_3), 54.8 (CH_2-1'''), 50.3 (CH_2-3'''), 37.1 (CH_2-1'), 31.0 (CH_2-3), 27.7 (CH_2-4'''), 24.0 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4), 20.7 (CH_2-2'). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{31}H_{38}NO_4$ $[M+H]^+$ 488.2795, encontrado: 488.2778.

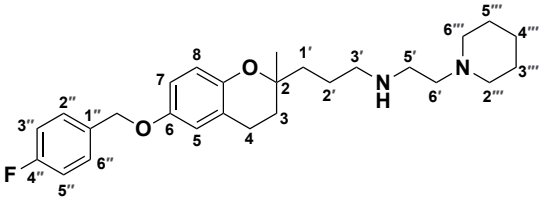


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano ***(8a)*** (85%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63-7.57 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.42-7.28 (m, 3H, CH-2", CH-6", CH-4'''), 7.09-7.01 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.76-6.65 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.94 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 3.94 (s, 2H, CH_2-5'), 2.73 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH_2-4), 2.67-2.62 (m, 2H, CH_2-3'), 1.94-1.74 (m, 2H, CH_2-3), 1.74-1.57 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-2'), 1.27 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4"), 151.9 (C-6), 148.1 (C-8a), 140.3 (C-1'''), 133.3 (2C, CH-6''', C-1"), 131.6 (C-2'''), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.9 (d, J_{CF}= 30.5 Hz, C-3'''), 126.5 (CH-5'''), 126.2 (q, J_{CF}= 5.4 Hz, CH-4'''), 123.0 (q, J_{CF}= 273.2 Hz, CF_3), 121.7 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7), 114.4 (CH-8), 75.6 (C-2), 70.0 (OCH_2Ph-*p*-F), 51.0 (CH_2-5'), 49.7 (CH_2-3'), 37.0 (CH_2-1'), 31.0 (CH_2-3), 24.2 (CH_2-2'), 24.0 (CH_3-2), 22.4 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{28}H_{29}ClF_4NO_2$ $[M+H]^+$ 522.1817, encontrado: 522.1818.

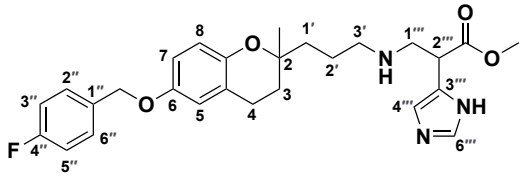


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano ***(8b)*** (71%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.34-7.19 (m, 10H, 2x*Ph*), 7.10-7.04 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.76-6.67 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.94 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 4.22 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-6'), 3.25 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.75-2.62 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-3'), 1.81-1.70 (m, 2H, CH_2-3), 1.64-1.47 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-2'), 1.25 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5 (d, J_{CF}= 246.0

Hz, C-4"), 152.0 (C-6), 148.1 (C-8a), 142.8 (2C, C-*Ph*), 133.2 (d, J_{CF}= 3.1 Hz, C-1"), 129.2 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.6, 128.0 y 126.5 (10C, CH-*Ph*), 121.6 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7), 114.3 (CH-8), 75.5 (C-2), 70.0 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 54.3 (CH_2-5'), 51.1 (CH-6'), 50.1 (CH_2-3'), 37.0 (CH_2-1'), 30.9 (CH_2-3), 24.0 (CH_3-2), 23.9 (CH_2-2'), 22.4 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{34}H_{37}FNO_2$ $[M+H]^+$ 510.2803, encontrado: 510.2801.

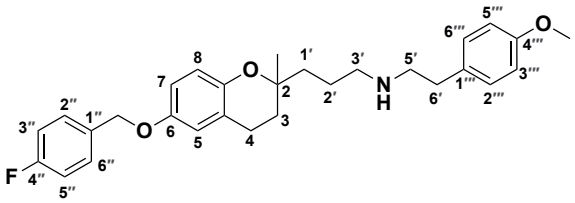


*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**)* (82%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.32 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.09-6.98 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.74-6.63 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.92 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 2.75-2.66 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-5'), 2.66-2.59 (m, 2H, CH_2-3'), 2.44 (t, *J*= 6.4 Hz, 2H, CH_2-6'), 2.39-2.33 (m, 4H, CH_2-2''', CH_2-6'''), 1.87-1.67 (m, 2H, CH_2-3), 1.66-1.58 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-2'), 1.58-1.49 (m, 4H, CH_2-3''', CH_2-5'''), 1.45-1.36 (m, 2H, CH_2-4'''), 1.25 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 151.8 (C-6), 148.1 (C-8a), 133.2 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1"), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 121.6 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 115.1 (CH-7), 114.3 (CH-8), 75.6 (C-2), 69.9 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 58.3 (CH_2-6'), 54.6 (2C, CH_2-2''', CH_2-6'''), 50.2 (CH_2-3'), 46.4 (CH_2-5'), 37.0 (CH_2-1'), 30.9 (CH_2-3), 25.9 (2C, CH_2-3''', CH_2-5'''), 24.3 (CH_2-4'''), 24.0 (2C, CH_3-2, CH_2-2'), 22.4 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{27}H_{38}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 441.2912, encontrado: 441.2915.

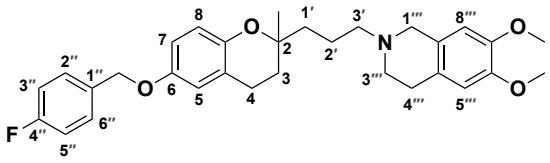


*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(metilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8d**)* (47%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H, CH-6'''), 7.43-7.32 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.10-7.00 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.81 (s, 1H, CH-4'''), 6.77-6.61 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.93 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (t, *J*= 6.1 Hz, 1H, CH-1'''), 3.03-2.78 (m, 2H, CH_2-2'''), 2.76-2.61 (m, 3H, CH_2-4, CH_{2a}-3'), 2.54-2.41 (m, 1H, CH_{2b}-3'), 1.85-1.69 (m, 2H, CH_2-3), 1.69-1.47 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-2'), 1.25

(s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 (CO_2CH_3), 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4''), 151.8 (C-6), 148.0 (C-8a), 134.5 (CH-6''') , 133.2 (d, J_{CF}= 3.3 Hz, C-1''), 129.3 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, CH-2'', CH-6''), 121.5 (C-4a), 118.8 (CH-4'''), 117.6 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.6 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 115.1 (CH-7), 114.3 (CH-8), 75.3 (C-2), 70.0 (OCH_2Ph-*p*-F), 60.9 (CH-1'''), 52.0 (OCH_3), 48.2 (CH_2-3'), 37.0 (CH_2-1'), 30.9 (CH_2-3), 28.9 (CH_2-2'''), 23.8 (CH_3-2), 23.6 (CH_2-2'), 22.2 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{27}H_{33}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 482.2450, encontrado: 482.2452.



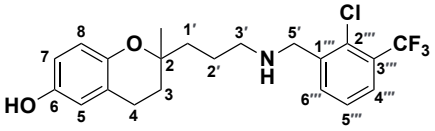
*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(p-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8e**)* (79%). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.31 (m, 2H, CH-2'', CH-6''), 7.11 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, CH-2''', CH-6'''), 7.08-7.01 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.81 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.74-6.59 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.92 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.08-2.92 (m, 4H, CH_2-5', CH_2-6'), 2.90-2.59 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-3'), 1.95-1.78 (m, 2H, CH_2-2'), 1.78-1.52 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.20 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4''), 158.4 (C-4'''), 152.0 (C-6), 147.8 (C-8a), 133.2 (d, J_{CF}= 3.0 Hz, C-1''), 129.6 (2C, CH-2''', CH-6'''), 129.3 (C-1'''), 129.2 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 121.5 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 115.2 (CH-7), 114.4 (CH-8), 114.1 (2C, CH-3''', CH-5'''), 75.1 (C-2), 69.9 (OCH_2Ph-*p*-F), 55.2 (OCH_3), 49.3 (CH_2-5'), 48.1 (CH_2-3'), 36.7 (CH_2-1'), 32.2 (CH_2-6'), 30.9 (CH_2-3), 23.6 (CH_3-2), 22.2 (CH_2-4), 21.0 (CH_2-2'). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{29}H_{35}FNO_3$ $[M+H]^+$ 464.2595, encontrado: 464.2581.



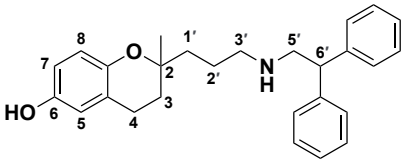
*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8f**)* (70%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.33 (m, 2H, CH-2'', CH-6''), 7.10-7.01 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.74-6.64 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 6.58 (s, 1H, CH-5'''), 6.52 (s, 1H, CH-8'''), 4.93 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 3.83 (2s, 6H, 2xOCH_3), 3.54 (s, 2H, CH_2-1'''), 2.84-2.77 (m, 2H, CH_2-4'''), 2.77-2.66 (m, 4H, CH_2-

4, CH_2-3'''), 2.54-2.44 (m, 2H, CH_2-3'), 1.93-1.55 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.27 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4''), 151.9 (C-6), 148.2 (C-8a), 147.4 y 147.1 (C-6''' y C-7'''), 133.3 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1''), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 126.6 y 126.1 (C-4a''' y C-8a'''), 121.7 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 115.1 (CH-7), 114.3 (CH-8), 111.3 (CH-5'''), 109.4 (CH-8'''), 75.6 (C-2), 69.9 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 58.5 (CH_2-3'), 55.8 (2C, 2xOCH_3), 55.7 (CH_2-1'''), 50.9 (CH_2-3'''), 37.2 (CH_2-1'), 31.0 (CH_2-3), 28.6 (CH_2-4'''), 24.1 (CH_3-2), 22.4 (CH_2-4), 21.4 (CH_2-2'). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{31}H_{37}FNO_4$ $[M+H]^+$ 506.2701, encontrado: 506.2712.

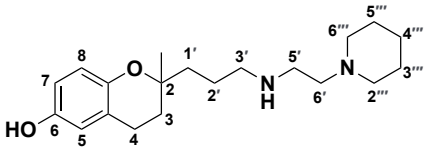
Procedimiento general para la desprotección de benzopirano-aminas (9a-f). La amina correspondiente **7a-f** (0,18 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) en un baño de hielo seco a −78 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 1,1 mL de BBr_3 1M en cloruro de metileno bajo N_2 y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con la adición de 2 mL de MeOH y tras 1 h de agitación el disolvente se evaporó hasta sequedad. La fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener los compuestos **9a-f** y **8a-f** como aceites amarillos.



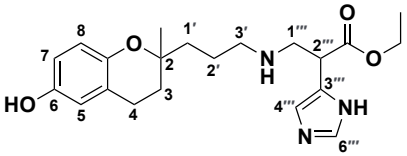
*2-[N-(2'''-Cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9a**)* (54%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66-7.54 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.38-7.28 (m, 1H, CH-4'''), 6.62-6.46 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 3.96 (s, 2H, CH_2-5'), 2.69-2.62 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-3'), 1.79-1.55 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.24 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.0 (C-6), 147.4 (C-8a), 139.3 (C-1'''), 133.6 (CH-6'''), 131.6 (C-2'''), 128.7 (C-3'''), 126.6 (2C, CH-4''', CH-5'''), 123.0 (q, J_{CF}= 277.9 Hz, CF_3), 121.8 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.5 (CH-7), 114.6 (CH-8), 75.4 (C-2), 50.8 (CH_2-5'), 49.5 (CH_2-3'), 36.9 (CH_2-1'), 31.0 (CH_2-3), 24.0 (CH_3-2), 23.8 (CH_2-2'), 22.2 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{21}H_{24}ClF_3NO_2$ $[M+H]^+$ 414.1442, encontrado: 414.1433.



2-[N-(2,2-Difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol ***(9b)*** (47%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.17 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.67-6.39 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.24 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-6'), 3.26 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.72-2.50 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-3'), 1.71-1.21 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.18 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.2 (C-6), 147.2 (C-8a), 142.4 (2C, C-*Ph*), 128.7, 128.0 y 126.7 (10C, CH-Ph), 121.7 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.6 (CH-7), 114.8 (CH-8), 75.3 (C-2), 54.0 (CH_2-5'), 50.6 (CH-6'), 49.8 (CH_2-3'), 36.8 (CH_2-1'), 30.9 (CH_2-3), 24.0 (CH_3-2), 23.5 (CH_2-2'), 22.2 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{27}H_{32}NO_2$ $[M+H]^+$ 402.2428, encontrado: 402.2417.

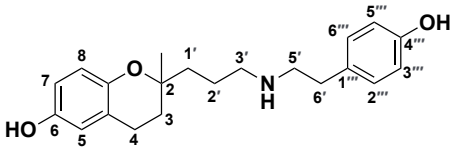


2-[N-(1-(2-Aminoetil)piperidinapropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol ***(9c)*** (32%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67-6.47 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 3.04-2.93 (m, 2H, CH_2-5'), 2.92-2.82 (m, 2H, CH_2-3'), 2.82-2.70 (m, 2H, CH_2-6'), 2.68-2.47 (m, 6H, CH_2-4, CH_2-2''', CH_2-6'''), 1.89-1.74 (m, 2H, CH_2-2'), 1.75-1.51 (m, 8H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-3''', CH_2-5'''), 1.50-1.40 (m, 2H, CH_2-4'''), 1.20 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6 (C-6), 146.8 (C-8a), 121.6 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.6 (CH-7), 114.8 (CH-8), 75.1 (C-2), 54.8 (CH_2-6'), 54.3 (2C, CH_2-2''', CH_2-6'''), 48.6 (CH_2-3'), 44.2 (CH_2-5'), 36.5 (CH_2-1'), 31.1 (CH_2-3), 25.0 (2C, CH_2-3''', CH_2-5'''), 23.7 (CH_3-2), 23.5 (CH_2-4'''), 22.1 (CH_2-4), 21.5 (CH_2-2'). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{20}H_{33}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 333.2537, encontrado: 333.2541.

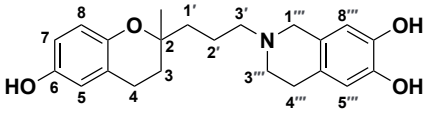


2-[N-(Etilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol ***(9d)*** (25%). RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (s, 1H, CH-6'''), 6.78 (s, 1H, CH-4'''), 6.58-6.46 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.23-4.12 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.49-3.37 (m, 1H, CH-1'''),

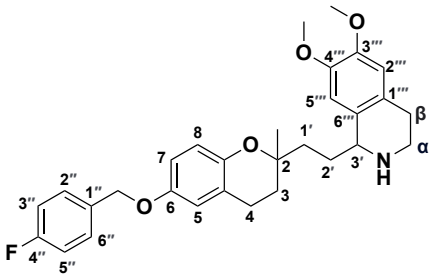
3.05-2.76 (m, 2H, CH_2-2'''), 2.75-2.40 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-3'), 1.89-1.43 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.29-1.13 (m, 6H, CH_3-2, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9 ($CO_2CH_2CH_3$), 149.5 (C-6), 147.1 (C-8a), 134.6 (CH-6'''), 121.8 (C-4a), 121.3 (CH-4'''), 117.7 (CH-5), 115.7 (CH-7), 114.8 (CH-8), 75.3 (C-2), 61.1 (2C, $CO_2CH_2CH_3$, CH-1'''), 48.1 (CH_2-3'), 36.2 (CH_2-1'), 31.2 (CH_2-3), 28.8 (CH_2-2'''), 24.4 (CH_3-2), 24.0 (CH_2-2'), 22.2 (CH_2-4), 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{21}H_{30}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 388.2331, encontrado: 388.2333.



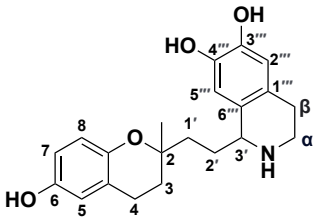
2-[N-(p-Hidroxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol ***(9e)*** (37%). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H, CH-2''', CH-6'''), 6.75 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H, CH-3''', C-5'''), 6.54-6.46 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 3.23-3.10 (m, 2H, CH_2-5'), 3.06-2.96 (m, 2H, CH_2-3'), 2.93-2.85 (m, 2H, CH_2-6'), 2.75-2.67 (m, 2H, CH_2-4), 1.90-1.57 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.25 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 157.7 (C-4'''), 151.4 (C-6), 147.9 (C-8a), 130.8 (2C, CH-2''', C-6'''), 128.3 (C-1'''), 122.9 (C-4a), 118.5 (CH-5), 116.7 (2C, CH-3''', C-5'''), 116.2 (CH-7), 115.5 (CH-8), 76.0 (C-2), 50.3 (CH_2-5'), 49.3 (CH_2-3'), 37.0 (CH_2-1'), 32.5 (CH_2-6'), 32.3 (CH_2-3), 24.1 (CH_3-2), 23.1 (CH_2-4), 21.7 (CH_2-2'). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{21}H_{28}NO_3$ $[M+H]^+$ 342.2064, encontrado: 342.2058.



2-[N-((6,7-Dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol ***(9f)*** (21%). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 6.60-6.42 (m, 5H, CH-5, CH-7, CH-8, CH-5''', CH-8'''), 4.30-4.02 (2m, 2H, CH_2-1'''), 3.72-3.54 (m, 1H, CH_{2a}-3'''), 3.29-2.86 (m, 5H, CH_2-3', CH_{2b}-3''', CH_2-4'''), 2.67 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H, CH_2-4), 2.00-1.82 (m, 2H, CH_2-2'), 1.78-1.56 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.24 (s, 3H, CH_2-3). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 151.2 (C-6), 147.6 (C-8a), 146.7 y 145.8 (C-6''' y C-7'''), 122.7 (C-4a), 122.6 (C-4a'''), 119.0 (C-8a'''), 118.4 (CH-5), 116.1 (CH-7), 115.7 (CH-8), 115.3 (CH-5'''), 113.8 (CH-8'''), 75.8 (C-2), 57.3 (CH_2-3'), 54.0 (CH_2-1'''), 51.3 (CH_2-3'''), 36.9 (CH_2-1'), 32.2 (CH_2-3), 25.6 (CH_2-4'''), 24.0 (CH_3-2), 23.0 (CH_2-4), 19.7 (CH_2-2'). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{22}H_{28}NO_4$ $[M+H]^+$ 370.1966, encontrado: 370.1978.



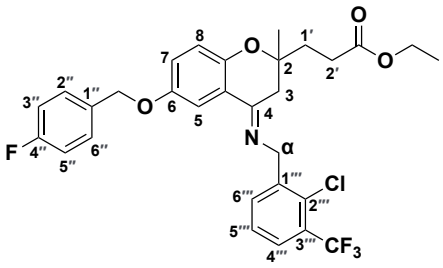
*1-(2-(6-((p-Fluorobencil)oxi)-2-metil-dihidrobenzopirano-2-il)etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (**10**).* La mezcla de la amida **6** (400 mg; 0,79 mmol) y tricloruro de fósforo (1,1 mL, 11.8 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y se sometió a reflujo, bajo N_2 una noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se disolvió en MeOH anhidro (7 mL) en un baño de hielo seco a −78 °C. Se añadió borohidruro de sodio (268,3 mg; 7,1 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente bajo N_2. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 98:2) para dar el compuesto **10** (205.8 mg, 53%) como un aceite incoloro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.35 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.10-7.02 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.74-6.58 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 6.56 y 6.55 (2s, 2H, CH-2"', CH-5"'), 4.93 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 3.99-3.95 (m, 1H, CH-3'), 3.84 y 3.77 (2 s, 6H, 2xOCH$_3$) 3.25-3.18 y 2.99-2.94 (2 m, 2H, CH_2-α), 2.85-2.65 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-β), 1.99-1.67 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.28 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.0 (d, J_{CF}= 244 Hz, C-4"), 151.9 (C-6), 148.1 (C-8a), 147.4 y 147.2 (2C, C-3"', C-4"'), 133.1 (d, J_{CF}= 3 Hz, C-1"), 129.3 (d, J_{CF}= 8 Hz, CH-2", CH-6"), 126.9 (2C, C-1"', C-6"'), 121.7 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.4 (d, J_{CF}= 21 Hz, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7), 114.3 (CH-8), 111.7 (CH-2"'), 109.0 (CH-5"'), 75.6 (C-2), 69.9 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 55.9 y 55.8 (2xOCH$_3$), 55.4 (CH_2-3'), 41.0 (CH_2-α), 35.4 (CH_2-1'), 31.3 (CH_2-3), 30.8 (CH_2-2'), 29.5 (CH_2-β), 24.1 (CH_3-2), 22.4 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{30}H_{35}FNO_4$ $[M+H]^+$ 492.2535, encontrado: 492.2523.



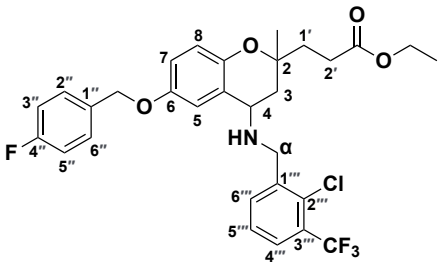
*2-(2-(6,7-Dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína-1-il)etil)-2-metil-dihidrobenzo-piran-6-ol (**11**).* El compuesto **10** (120 mg; 0,24 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) en un baño de hielo seco a −78 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 1,1 mL de BBr_3 1M en cloruro de metileno bajo N_2 y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con la adición de 2 mL de MeOH y tras 1 h de agitación el disolvente se evaporó hasta sequedad. La fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener el compuesto **11** como aceite amarillo (54,6 mg, 64%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71-6.51 (m, 5H, CH-5, CH-7, CH-8, CH-2''', CH-5'''), 4.50-4.40 (m, 1H, CH-3'), 3.58-3.48 y 3.39-3.32 (2 m, 2H, CH_2-α), 3.15-2.82 (m, 2H, CH_2-β), 2.80-2.71 (m, 2H, CH_2-4), 2.32-2.19 y 2.15-2.06 (2 m, 2H, CH_2-2'), 1.91-1.76 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.27 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151.8 (C-6), 148.2 (C-8a), 147.6 y 147.3 (C-3''', C-4'''), 124.2 y 123.9 (2C, C-1''', C-6'''), 122.7 (C-4a), 118.6 (CH-5), 116.3 (CH-7), 115.5 (CH-8), 115.5 y 113.4 (CH-2''' y CH-5'''), 76.2 (C-2), 56.9 (CH-3'), 41.1 (CH_2-α), 36.3 (CH_2-1'), 32.0 (CH_2-3), 29.0 (CH_2-2'), 25.6 (CH_2-β), 24.0 (CH_3-2), 23.1 (CH_2-4). HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{21}H_{26}NO_4$ $[M+H]^+$ 356.1856, encontrado: 356.1853.

II.5.2.2 Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina

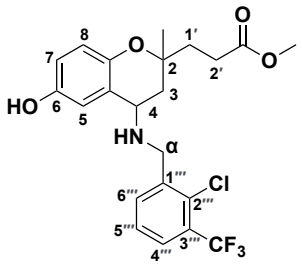
Serie A (2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina)



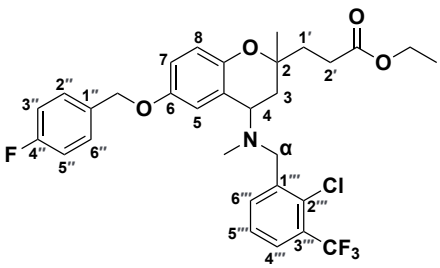
*Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)imino)]-2-metilbenzopirano **(13)*** (79%). El producto de partida **12** (7,8 mmol) se disolvió en tolueno (10 mL), ácido *p*-toluensulfónico (0,78 mmol) bajo N_2. A la mezcla se añadió la amina (8,58 mmol) y tamiz molecular 3Å y se dejó en agitación y reflujo overnight. La mezcla de reacción se filtró con célite y la fase orgánica se concentró hasta sequedad. El crudo se redisolvió con CH_2Cl_2 (7 mL), y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para obtener el compuesto **13** como aceite amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.83 (m, 1H, CH-6'''), 7.77-7.69 (m, 1H, CH-5), 7.68-7.60 (m, 1H, CH-5'''), 7.46-7.36 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.14-6.96 (m, 3H, CH-7, CH-3'', CH-5''), 6.81 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, CH-8), 5.04 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.78 (s, 2H, CH_2-α), 4.12 (q, *J*= 7.2 Hz, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 2.72 (s, 2H, CH_2-3), 2.52-2.42 (m, 2H, CH_2-2'), 2.21-2.08 y 1.99-1.87 (2m, 2H, CH_2-1'), 1.34 (s, 3H, CH_3-2), 1.24 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (*C*$O_2CH_2CH_3$), 162.4 (d, J_{CF}= 246.1 Hz, C-4''), 152.9 (C-6), 150.2 (C-8a), 140.3 (C-1'''), 132.9 (C-1''), 132.6 (CH-6'''), 130.9 (C-2'''), 129.5 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.6 (d, J_{CF}= 30.5 Hz, C-3'''), 126.5 (CH-5'''), 126.1 (CH-4'''), 123.1 (q, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 121.3 (CH-7), 119.0 (CH-8), 115.4 (d, J_{CF}= 21.6 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 109.0 (CH-5), 76.9 (C-2), 70.0 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.6 (CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 51.5 ($CH_2$-α), 37.0 ($CH_2$-3), 34.0 ($CH_2$-1'), 28.7 ($CH_2$-2'), 23.8 ($CH_3$-2), 14.2 ($CO_2CH_2$*CH*$_3$). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{29}ClF_4NO_4$ $[M+H]^+$ 578.1716, encontrado: 578.1707.



Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopirano ***(17)*** (83%). El compuesto **13** (5,1 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se dejó en agitación durante 15 min. La reacción se detuvo con la adición de 5 mL de H_2O. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL), y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 85:15) para obtener el compuesto **17** como aceite incoloro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.73 (m, 1H, CH-6'''), 7.68-7.62 (m, 1H, CH-5'''), 7.47-7.35 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.28-7.19 (m, 1H, CH-7), 7.12-7.01 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.85-6.70 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.97 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.22-4.04 (m, 3H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$, CH-4), 4.02-3.93 (m, 2H, CH_2-α), 2.60-2.39 (m, 2H, CH_2-2'), 2.33-2.03 y 1.86-1.65 (2 m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.41 y 1.24 (2 s, 3H, CH_3-2), 1.32-1.22 (m, 3H, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 y 173.3 (*C*$O_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4''), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.9 y 147.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 140.6 (C-1''', dias.1 y dias.2), 133.1 (d, J_{CF}= 3.0 Hz, C-1''), 133.0 (d, J_{CF}= 3.9 Hz, CH-6'''), 131.3 (C-2'''), 129.2 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.7 (d, J_{CF}= 30.5 Hz, C-3'''), 126.5 (CH-5'''), 126.2 (q, J_{CF}= 5.5 Hz, CH-4'''), 124.4 (C-4a), 123.1 (q, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 118.0 y 117.9 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.7 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.4 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.4 y 113.1 (CH-7, dias.1 y dias.2), 75.9 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.4 (CO_2*CH*$_2$$CH_3$, dias.1 y dias.2) 50.0 y 49.7 (CH-4, dias.1 y dias.2), 47.4 (CH_2-α, dias.1 y dias.2), 37.0 (CH_2-1'), 31.9 (CH_2-3), 28.7 y 28.6 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.2 y 22.8 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.1 (CO_2CH_2*CH*$_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{31}ClF_4NO_4$ $[M+H]^+$ 580.1872, encontrado: 580.1899.

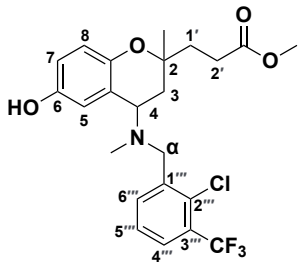


*Síntesis de 2-(Metilpropanoato)-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(18)*** (68%). El compuesto **17** (0,17 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) en un baño de hielo seco a −78 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 0,5 mL de BBr_3 1M en cloruro de metileno bajo N_2 y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con la adición de 2 mL de MeOH y tras 1 h de agitación el disolvente se evaporó hasta sequedad. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (3 mL), y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener el compuesto **18** como aceite amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.78 (m, 1H, CH-6'''), 7.66-7.59 (m, 1H, CH-5'''), 7.40-7.33 (m, 1H, CH-4'''), 7.15-7.04 (m, 1H, CH-7), 6.72-6.60 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.16-3.94 (m, 3H, CH-4, CH_2-α), 3.69 y 3.61 (2 s, 2H, CO_2CH_3), 2.59-1.74 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.38 y 1.20 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2 y 173.9 (CO_2CH_3, dias.1 y dias.2), 149.6 y 149.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.6 y 147.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 138.3 (C-1''', dias.1 y dias.2), 133.9 (CH-6'''), 131.8 (C-2'''), 129.1 (C-3'''), 127.0 (CH-4'''), 126.8 (CH-5'''), 122.8 (q, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 118.5 (CH-5), 116.7 (CH-8), 113.6 y 113.4 (CH-7, dias.1 y dias.2), 75.8 (C-2), 51.8 y 51.7 (CO_2CH_3, dias.1 y dias.2), 50.4 y 50.0 (CH-4, dias.1 y dias.2), 46.4 (CH_2-α), 37.0 (CH_2-1'), 29.7 y 28.7 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 28.5 y 28.4 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.2 y 22.6 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{22}H_{24}ClF_3NO_4$ $[M+H]^+$ 458.1340, encontrado: 458.1340.



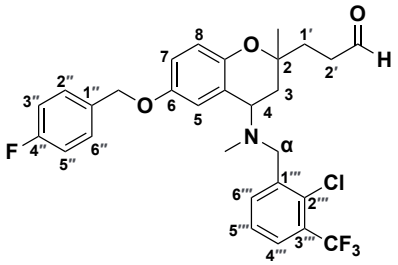
*Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(19)*** (93%). El compuesto **17** (4,3 mmol) se

disolvió en EtOH (5 mL) y se añadieron 5 mL de formaldehído y 5 gotas de ácido fórmico. La mezcla se dejó en agitación durante 45 min a reflujo. Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar y se añadieron 21,5 mmol de $NaBH_4$. La mezcla se dejó en agitación durante 45 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL), y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para obtener el compuesto **19** como aceite incoloro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.79 (m, 1H, CH-6'''), 7.65-7.59 (m, 1H, CH-5'''), 7.42-7.29 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.24-7.21 (m, 1H, CH-7), 7.05-6.94 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.86-6.65 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.97-4.84 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.22-4.01 (m, 3H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$, CH-4), 3.90-3.64 (m, 2H, CH_2-α), 2.60-2.52 y 2.44-2.33 (2 m, 2H, CH_2-2'), 2.16 (s, 3H, N*CH*$_3$), 2.12-1.68 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.42 y 1.22 (2 s, 3H, CH_3-2), 1.32-1.19 (m, 3H, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 y 173.3 (*C*$O_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4''), 152.5 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.7 y 148.4 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.7 (C-1'''), 133.1 (2C, C-1'', CH-6'''), 131.9 (C-2'''), 129.2 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.8 (C-3''', dias.1 y dias.2), 126.3 (CH-5'''), 126.1 (q, J_{CF}= 5.5 Hz, CH-4'''), 123.3 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (d, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 118.0 (CH-5), 116.1 y 116.0 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.1 y 112.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.1 y 76.0 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.4 (CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 55.9 y 55.6 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.6 y 54.5 (CH_2-α, dias.1 y dias.2), 37.8 (CH_2-1'), 36.5 (N*CH*$_3$), 29.6 y 28.2 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 28.8 y 28.6 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.8 y 22.1 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.2 y 14.1 (CO_2CH_2*CH*$_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{31}H_{33}ClF_4NO_4$ $[M+H]^+$ 594.2029, encontrado: 594.2045.



Síntesis de 2-(Metilpropanoato)-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(20)*** (44%). El compuesto **19** (0,17 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) en un baño de hielo seco a −78 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 0,51 mL de BBr_3 1M en cloruro de metileno bajo N_2 y la mezcla se dejó en

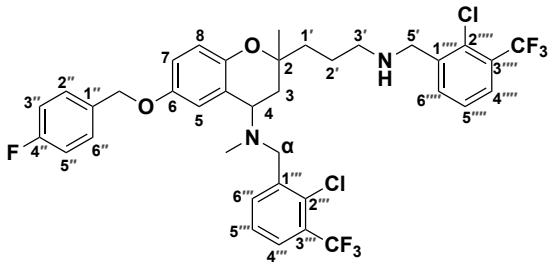
agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con la adición de 2 mL de MeOH y tras 1 h de agitación el disolvente se evaporó hasta sequedad. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (3 mL), y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener el compuesto **20** como aceite amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.82 (m, 1H, CH-6'''), 7.64-7.58 (m, 1H, CH-5'''), 7.42-7.34 (m, 1H, CH-4'''), 7.16-7.12 (m, 1H, CH-7), 6.65-6.59 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.11-4.01 (m, 1H, CH-4), 3.90-3.62 (m, 5H, CH_2-α, CO_2CH_3), 2.60-2.51 y 2.43-2.33 (m, 2H, CH_2-2'), 2.19 (s, 3H, NCH_3), 2.03-1.76 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.40 y 1.18 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3 y 173.9 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 149.4 y 149.2 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.3 y 148.0 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.5 (C-1'''), 133.3 y 133.2 (2C, C-1'', CH-6'''), 131.8 (C-2'''), 128.8 (d, J_{CF}= 30.7 Hz, C-3'''), 126.5 (CH-5'''), 126.1 (CH-4'''), 123.5 (C-4a), 123.1 (q, J_{CF}= 273.2 Hz, CF_3), 118.1 (CH-5), 115.9 y 115.8 (CH-8, dias.1 y dias.2), 113.7 y 113.5 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.0 y 75.9 (C-2, dias.1 y dias.2), 55.9 y 55.6 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.4 (CH_2-α), 51.8 y 51.7 (CO_2CH_3, dias.1 y dias.2), 37.8 (CH_2-1'), 36.6 (NCH_3), 30.7 y 28.6 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 29.7 y 28.4 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.8 y 22.0 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{23}H_{26}ClF_3NO_4$ $[M+H]^+$ 472.1497, encontrado: 472.1493.



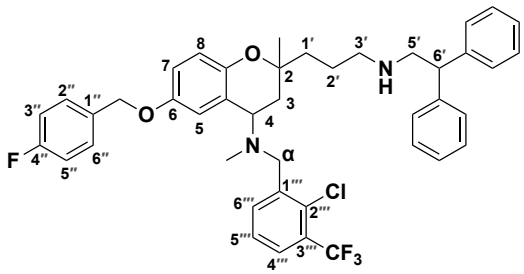
Síntesis de 6-(p-Fluorobenciloxi)-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano ***(21)*** (63%). El compuesto **19** (3,9 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y se sometió a agitación durante 10 min a −78 ºC bajo N_2. A la solución se añadieron, gota a gota, 11,7 mL de solución del reactivo DIBAL-H 1M en THF. La reacción se detuvo tras añadir 5 mL de MeOH y, tras 15 min, se añadieron 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl. La reacción se agitó durante 10 min adicionales a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Al residuo se le añadió agua y se realizó una extracción L/L con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se

evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para proporcionar el aldehído **21** como aceite incoloro. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.87 y 9.69 (2 t, *J*= 1.5 Hz, 1H, CHO), 7.86-7.76 (m, 1H, CH-6'''), 7.66-7.58 (m, 1H, CH-5'''), 7.43-7.28 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.06-6.95 (m, 1H, CH-7), 6.80-6.63 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.73-6.53 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.98-4.92 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.16-3.97 (m, 1H, CH-4), 3.91-3.63 (m, 2H, CH_2-α), 2.75-2.49 (m, 2H, CH_2-2'), 2.17 (s, 3H, N*CH*$_3$), 2.02-1.56 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.41 y 1.20 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.0 y 201.7 (*C*HO, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4''), 152.6 y 152.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.5 y 148.2 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.7 (C-1''', dias.1 y dias.2), 133.1 (2C, C-1'', CH-6'''), 131.9 (C-2'''), 129.3 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.7 (C-3'''), 126.4 (CH-5'''), 126.2 (q, J_{CF}= 5.5 Hz, CH-4'''), 123.3 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (q, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 118.0 (CH-5), 116.3 y 116.1 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.2 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.0 y 75.9 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 55.9 y 55.5 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.5 (CH_2-α), 38.5 y 38.3 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 36.5 (N*CH*$_3$), 35.0 (CH_2-1'), 28.5 y 27.9 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 26.9 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{33}ClF_4NO_4$ $[M+CH_3OH+H]^+$ 582.2029, encontrado: 582.2026.

Procedimiento general para la síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (22a-22e). La mezcla del aldehído **21** (2 mmol) y 3,3 mmol de la amina correspondiente (a) 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina), (b) 2,2-difeniletilamina, (c) 1-(2-aminoetil)piperidina, (d) *p*-metoxifenetilamina o (e) 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), se sometió a agitación durante 15 min a temperatura ambiente bajo N_2. Posteriormente, se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (4,7 mmol) y una gota de ácido acético y la solución se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (15 mL) y se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener los compuestos **22a**-**22e** como aceites incoloros.

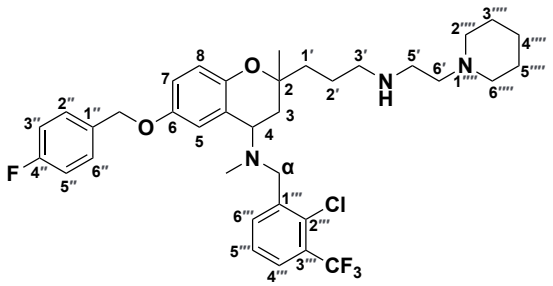


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(22a)*** (87%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.78 (m, 1H, CH-6'''), 7.67-7.57 (m, 3H, CH-5''', CH-5'''', CH-6''''), 7.45-7.30 (m, 4H, CH-2'', CH-6'', CH-4''', CH-4''''), 7.25-7.18 (m, 1H, CH-7), 7.06-6.88 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.85-6.50 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.97-4.81 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.07-4.01 (m, 1H, CH-4), 4.00-3.68 (m, 4H, CH_2-α, CH_2-5'), 2.78-2.69 y 2.60-2.50 (2 m, 2H, CH_2-3'), 2.16 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.94-1.49 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.43 y 1.20 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4''), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 y 148.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 140.3 y 140.2 (C-1'''', dias.1 y dias.2), 139.8 (C-1'''), 133.2 (3C, C-1'', CH-6''', CH-6''''), 131.9 (2C, C-2''', C-2''''), 129.2 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.8 (d, J_{CF}= 30.5 Hz, 2C, C-3''', C-3''''), 126.5-126.1 (4C, CH-4''', CH-5''', CH-4'''', CH-5''''), 123.5 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (q, J_{CF}= 273.3 Hz, 2C, 2xCF_3), 118.0 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.0 (CH-8), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 (C-2), 69.9 y 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 56.0 y 55.6 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.6 (CH_2-α), 51.2 y 51.0 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 49.8 y 49.4 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.6 (N*CH*$_3$), 33.5 (CH_2-1'), 29.1 y 28.4 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.4 y 24.1 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{37}H_{36}Cl_2F_7N_2O_2$ $[M+H]^+$ 743.2037, encontrado: 743.2025.



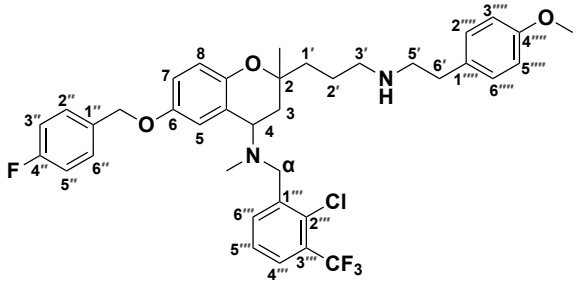
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(22b)*** (78%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.76 (m, 1H, CH-6'''), 7.66-7.57 (m, 1H, CH-5'''), 7.42-7.12 (m, 14H, CH-

7, CH-2", CH-6", CH-4"', 2x*Ph*), 7.06-6.90 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.80-6.62 (m, 2H, CH-5, CH-8), 5.00-4.82 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.26-4.08 (m, 1H, CH-6'), 4.07-3.90 (m, 1H, CH-4), 3.87-3.62 (m, 2H, CH$_2$-α), 3.32-3.11 (m, 2H, CH$_2$-5'), 2.77-2.65 y 2.60-2.50 (2 m, 2H, CH$_2$-3'), 2.14 (m, 3H, s, 3H, N*CH*$_3$), 1.82-1.49 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.39 y 1.15 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4"), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 y 148.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 142.7 y 141.8 (2C, C-*Ph*), 139.8 (C-1'"), 133.1 (2C, C-1", CH-6'"), 131.9 (C-2'"), 129.3 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.7-126.6 (11C, CH-*Ph,* C-3'"), 126.3 (CH-5'"), 126.1 (CH-4'"), 123.5 y 123.4 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.0 (q, J_{CF}= 255.8 Hz, CF_3), 118.0 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.0 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 (C-2), 69.9 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 56.0 y 55.8 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.6 (CH$_2$-α), 54.4 y 54.2 (CH$_2$-5', dias.1 y dias.2), 51.0 (CH-6'), 50.1 y 49.8 (CH$_2$-3', dias.1 y dias.2), 36.5 (N*CH*$_3$), 33.4 (CH$_2$-1'), 29.1 y 28.3 (CH$_2$-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.2 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 24.2 y 23.8 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{43}H_{44}ClF_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ 731.3022, encontrado: 731.3015.



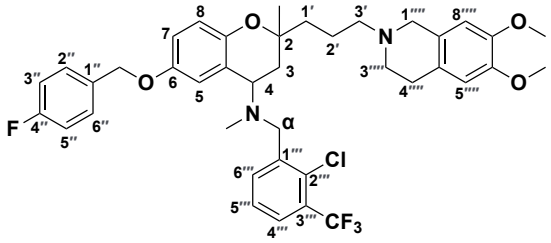
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(22c)*** (81%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.78 (m, 1H, CH-6'"), 7.65-7.59 (m, 1H, CH-5'"), 7.40-7.28 (m, 3H, CH-2", CH-6", CH-4'"), 7.24-7.20 (m, 1H, CH-7), 7.04-6.95 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.80-6.65 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.97-4.82 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.15-3.96 (m, 1H, CH-4), 3.87-3.63 (m, 2H, CH$_2$-α), 2.78-2.52 (m, 4H, CH$_2$-3', CH$_2$-5'), 2.50-2.27 (m, 6H, CH$_2$-6', CH$_2$-2'", CH$_2$-6'"), 2.15 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.90-1.49 (m, 12H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2', CH$_2$-3'", CH$_2$-4'", CH$_2$-5'"), 1.43 y 1.19 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 152.3 y 152.2 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.9 y 148.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.8 (C-1'"), 133.1 (2C, C-1", CH-6'"), 131.9 (C-2'"), 129.2 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.8 (d, J_{CF}= 30.7 Hz, C-3'"), 126.3 (CH-5'"), 126.1 (q, J_{CF}= 5.4 Hz, CH-4'"), 123.5 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (q, J_{CF}= 273.2 Hz, CF_3), 118.0 (CH-

5, dias.1 y dias.2), 116.0 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.0 y 112.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.9 (C-2), 69.9 y 69.8 (O*CH₂*Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 58.6 (CH_2-6', dias.1 y dias.2), 56.0 y 55.8 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.8 y 54.7 (2C, CH_2-2'''', CH_2-6'''', dias.1 y dias.2), 54.6 (CH_2-α), 50.3 y 50.2 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 46.7 y 46.5 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 36.6 (N*CH₃*), 33.6 (CH_2-1'), 28.9 y 28.3 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 26.0 y 25.9 (2C, CH_2-3'''', CH_2-5'''', dias.1 y dias.2), 24.5 y 24.0 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 24.4 (CH_2-4'''', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{45}ClF_4N_3O_2$ $[M+H]^+$ 662.3131, encontrado: 662.3121.



6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(p-metoxifenetilpropanamina)]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(22d)*** (78%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.77 (m, 1H, CH-6'''), 7.65-7.58 (m, 1H, CH-5'''), 7.41-7.28 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.24-7.19 (m, 1H, CH-7), 7.18-7.05 (m, 2H, CH-2'''', CH-6''''), 7.07-6.94 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.87-6.78 (m, 2H, CH-3'''', CH-5''''), 6.80-6.64 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.97-4.83 (m, 2H, O*CH₂*Ph-*p*-F), 4.08-3.94 (m, 1H, CH-4), 3.87-3.62 (m, 5H, CH_2-α, O*CH₃*), 3.00-2.49 (m, 6H, CH_2-3', CH_2-5', CH_2-6'), 2.15 (s, 3H, N*CH₃*), 2.02-1.47 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.41 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4''), 158.1 (C-4'''', dias.1 y dias.2), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 y 148.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.8 (C-1'''), 133.1 (2C, C-1'', CH-6'''), 131.9 (C-2''') 131.6 (C-1''''), 129.6 (2C, CH-2'''', CH-6''''), 129.2 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.8 (d, J_{CF}= 30.7 Hz, C-3'''), 126.3 (CH-5'''), 126.1 (q, J_{CF}= 5.3 Hz, CH-4'''), 123.5 y 123.4 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (d, J_{CF}= 273.4 Hz, CF_3), 118.0 (CH-5), 116.1 y 116.0 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.9 (2C, CH-3'''', CH-5''''), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 (C-2), 69.9 y 69.8 (O*CH₂*Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 56.0 y 55.7 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.2 (O*CH₃*), 54.6 (CH_2-α), 51.0 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 49.8 y 49.7 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.5 (N*CH₃*), 35.0 (CH_2-6'), 33.5 (CH_2-1'), 29.0 y 28.3 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.1 (CH_3-2,

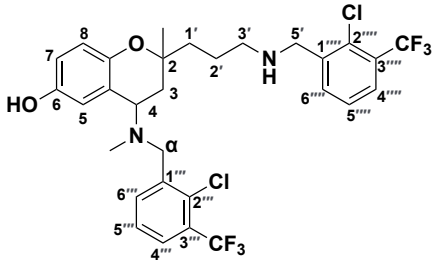
dias.1 y dias.2), 24.0 y 23.5 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI**)** *m/z* calculado para $C_{38}H_{42}ClF_4N_2O_3$ $[M+H]^+$ 685.2815, encontrado: 685.2803.



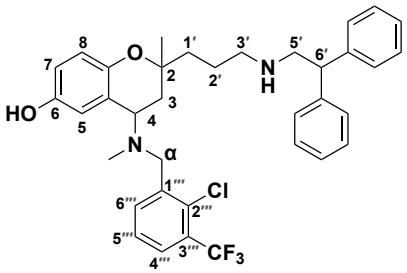
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(22e)*** (83%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.78 (m, 1H, CH-6'''), 7.65-7.59 (m, 1H, CH-5'''), 7.42-7.29 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.23-7.21 (m, 1H, CH-7), 7.06-6.95 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.81-6.67 (m, 2H, CH-5, CH-8), 6.62-6.47 (m, 2H, CH-5'''', CH-8''''), 4.97-4.83 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.09-3.98 (m, 1H, CH-4), 3.88-3.61 (m, 8H, CH_2-α, 2xOCH_3), 3.71-3.40 (m, 2H, CH_2-1''''), 2.89-2.71 (m, 4H, CH_2-3'''', CH_2-4''''), 2.62-2.54 y 2.45-2.37 (2 m, 2H, CH_2-3'), 2.15 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.96-1.59 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.45 y 1.21 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4''), 152.3 y 152.2 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.9 y 148.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.5 y 147.1 (C-6'''' y C-7''''), 139.8 (C-1'''), 133.2 (2C, C-1'', CH-6'''), 132.0 (C-2'''), 129.2 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.9 (d, J_{CF}= 30.6 Hz, C-3'''), 126.3 (2C, C-4a'''' y C-8a''''), 126.3 (CH-5'''), 126.1 (CH-4'''), 123.5 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (d, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 118.0 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.1 y 116.0 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 111.3 y 109.5 (2C, CH-5'''', CH-8''''), 76.8 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 58.6 y 58.2 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 56.3-55.3 (4C, CH-4, CH_2-1'''', 2xO*CH*$_3$), 54.6 (CH_2-α), 51.2 y 50.8 (CH_2-3'''', dias.1 y dias.2), 36.5 (N*CH*$_3$), 33.6 (CH_2-1'), 29.2 y 28.4 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 28.7 y 28.6 (CH_2-4'''', dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 21.6 y 21.4 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{40}H_{44}ClF_4N_2O_4$ $[M+H]^+$ 727.2920, encontrado: 727.2912.

Procedimiento general para la desprotección del fenol de benzopiranos 2,4-dialquilamina (23a-23d). La amina correspondiente (**22a-d**) (0,13 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) en un baño de hielo seco a −78 °C. Posteriormente, se añadieron gota a gota 0,4 mL de BBr_3 1M en cloruro de metileno bajo N_2 y la mezcla se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con la adición de 2

mL de MeOH y tras 1 h de agitación el disolvente se evaporó hasta sequedad. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (3 mL), y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener los compuestos **23a**-**23d** como aceites amarillos.

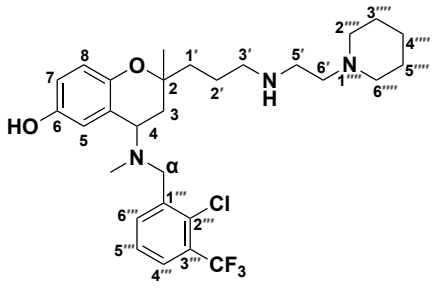


2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-(2-cloro-3-(trifluoro-metil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(23a)*** (60%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.76 (m, 1H, CH-6'''), 7.68-7.53 (m, 3H, CH-5''', CH-5'''', CH-6''''), 7.41-7.29 (m, 2H, CH-4''', CH-4''''), 7.16-7.08 (m, 1H, CH-7), 6.64-6.53 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.08-3.58 (m, 5H, CH-4, CH_2-α, CH_2-5'), 2.89-2.79 y 2.68-2.55 (2 m, 2H, CH_2-3'), 2.17 (s, 3H, NCH_3), 2.04-1.56 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.41 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.4 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.2 y 148.1 (C-8a), 139.7 (2C, C-1''', C-1''''), 134.1 y 133.3 (2C, CH-6''', CH-6''''), 131.8 (2C, C-2''', C-2''''), 128.6 (2C, C-3''', C-3''''), 126.8-126.1 (4C, CH-4''', CH-5''', CH-4'''', CH-5''''), 123.8 (C-4a), 123.1 (q, J_{CF}= 273.3 Hz, 2xCF_3), 118.0 y 117.9 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.8 y 115.7 (CH-8, dias.1 y dias.2), 113.7 y 113,6 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 (C-2), 55.9 y 55.7 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.5 (CH_2-α), 50.1 (CH_2-5'), 49.1 y 49.8 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.5 (NCH_3), 33.2 (CH_2-1'), 29.3 y 28.5 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.0 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 23.5 y 22.9 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{31}Cl_2F_6N_2O_2$ $[M+H]^+$ 635.1661, encontrado: 635.1683.

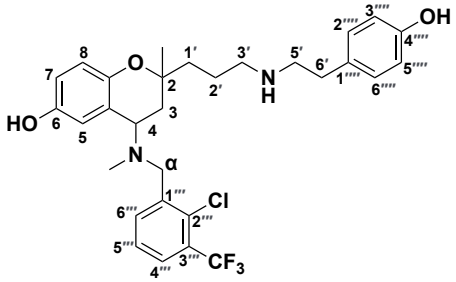


2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metila-mino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(23b)*** (52%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.82 (m,

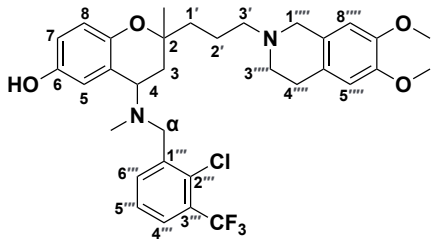
1H, CH-6'''), 7.63-7.55 (m, 1H, CH-5'''), 7.40-7.14 (m, 12H, CH-7, 2x*Ph*, CH-4'''), 6.69-6.47 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.90-4.70 (m, 1H, CH-6'), 4.20-3.99 (m, 1H, CH-4), 3.92-3.67 (m, 2H, CH_2-α), 3.67-3.45 (m, 2H, CH_2-5'), 3.10-2.99 y 2.81-2.68 (2 m, 2H, CH_2-3'), 2.21 (s, 3H, N*CH_3*), 1.89-1.43 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.34 y 1.07 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.0 (C-6), 147.6 y 147.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.6-139.5 (3C, C-*Ph*, C-1'''), 133.9 (CH-6'''), 131.9 (C-2'''), 129.3-127.5 (11C, CH-*Ph*, C-3'''), 126.7 (2C, CH-4''', CH-5'''), 123.0 (q, J_{CF}= 270.0 Hz, CF_3), 123.3 (C-4a), 118.2 (CH-5), 116.5 (CH-8), 113.9 y 113.7 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.4 (C-2), 56.1 (CH-4), 53.9 (CH_2-α), 51.3 (CH_2-5'), 48.2 (CH_2-3'), 47.3 (CH-6', dias.1 y dias.2), 36.7 (N*CH_3*), 32.1 (CH_2-1'), 30.0 (CH_2-3), 26.7 y 21.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 19.8 (CH_2-2'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{39}ClF_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 623.2670, encontrado: 623.2660.



2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)-metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(23c)*** (48%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.83 (m, 1H, CH-6'''), 7.62-7.54 (m, 1H, CH-5'''), 7.41-7.33 (m, 1H, CH-4'''), 7.13-7.08 (m, 1H, CH-7), 6.63-6.50 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.03-3.90 (m, 1H, CH-4), 3.87-3.61 (m, 2H, CH_2-α), 2.94-2.68 (m, 4H, CH_2-3', CH_2-5'), 2.65-2.37 (m, 6H, CH_2-6', CH_2-2''', CH_2-6'''), 2.17 (s, 3H, N*CH_3*), 1.94-1.46 (m, 12H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2', CH_2-3''', CH_2-4''', CH_2-5'''), 1.38 y 1.11 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.6 y 150.4 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.6 y 147.4 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.9 y 139.8 (C-1''', dias.1 y dias.2), 133.4 (CH-6'''), 131.8 (C-2'''), 128.8 (C-3'''), 126.5 (CH-5'''), 126.0 (CH-4'''), 123.6 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (d, J_{CF}= 273.7 Hz, CF_3), 117.9 y 117.8 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.1 y 115.9 (CH-8, dias.1 y dias.2), 114.0 y 113.6 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.3 (C-2), 56.0 (CH_2-6'), 55.8 y 55.6 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.3 (CH_2-α), 54.3 y 54.2 (2C, CH_2-2'''', CH_2-6'''', dias.1 y dias.2), 48.6 (CH_2-3'), 44.5 (CH_2-5'), 36.5 (N*CH_3*), 32.9 (CH_2-1'), 29.6 (CH_2-3), 27.0 y 21.8 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 25.4 y 25.1 (2C, CH_2-3'''', CH_2-5'''', dias.1 y dias.2), 23.9 y 23.7 (CH_2-4'''', dias.1 y dias.2), 22.6 y 21.8 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{29}H_{40}ClF_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 554.2756, encontrado: 554.2739.



2-[N-(p-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[N-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(23d)*** (49%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.76 (m, 1H, CH-6'''), 7.60-7.48 (m, 1H, CH-5'''), 7.37-7.28 (m, 1H, CH-4'''), 7.12-7.04 (m, 1H, CH-7), 7.05-6.90 (m, 2H, CH-2'''', CH-6''''), 6.73-6.63 (m, 2H, CH-3'''', CH-5''''), 6.57-6.44 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.14-3.96 (m, 1H, CH-4), 3.84-3.65 (m, 2H, CH_2-α), 3.12-2.73 (m, 6H, CH_2-3', CH_2-5', CH_2-6'), 2.15 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.90-1.48 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.35 y 1.10 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.9 (C-4''''), 150.5 (C-6), 147.1 y 147.0 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.5 (C-1'''), 133.5 (CH-6'''), 131.6 (2C, C-2''', C-1''''), 129.6 (2C, CH-2'''', CH-6''''), 128.9 (C-3'''), 126.4 (2C, CH-4''', CH-5'''), 123.4 (C-4a), 123.1 (d, J_{CF}= 280.2 Hz, CF_3), 117.6 (CH-5), 115.8 (CH-8), 115.6 (2C, CH-3'''', CH-5''''), 113.7 y 113.4 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.2 (C-2), 55.8 (CH-4), 53.3 (CH_2-α), 49.1 (CH_2-5'), 47.9 y 47.6 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.5 (N*CH*$_3$), 32.1 (CH_2-6'), 31.1 (CH_2-1'), 29.9 y 28.5 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 26.4 y 21.5 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 20.1 y 19.9 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{35}ClF_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 563.2283, encontrado: 563.2270.

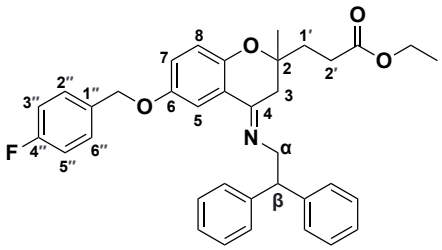


Síntesis de 2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((2-cloro-3-(tri-fluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(23e)*** (63%). La amina **22e** (0,14 mmol) se disolvió en EtOH (3 mL) y se añadieron 3 mL de HCl al 35%. La mezcla se dejó en agitación durante 90 min a reflujo bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (3 mL), y la fase orgánica se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener el compuesto **23e** como aceite amarillo. RMN ^{1}H

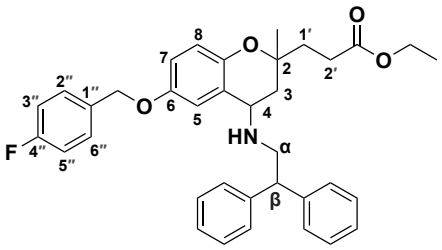
(300 MHz, $CDCl_3$). δ 7.87-7.79 (m, 1H, CH-6'''), 7.65-7.56 (m, 1H, CH-5'''), 7.42-7.30 (m, 1H, CH-4'''), 7.13-7.04 (m, 1H, CH-7), 6.64-6.44 (m, 4H, CH-5, CH-8, CH-5'''', CH-8''''), 4.01-3.56 (m, 11H, CH-4, CH_2-α, 2xOCH_3, CH_2-1''''), 2.89-2.61 (m, 4H, CH_2-3'''', CH_2-4''''), 2.55-2.37 (m, 2H, CH_2-3'), 2.13 (s, 3H, N*CH_3*), 1.92-1.53 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.43 y 1.18 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.7 y 149.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.3 y 148.0 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.7 y 147.3 (C-6'''' y C-6''''), 139.8 (C-1'''), 133.3 (CH-6'''), 131.8 (C-2'''), 128.6 (C-3'''), 126.8-125.7 (4C, C-4a'''' y C-8a'''', CH-5''', CH-4'''), 123.7 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.1 (d, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 118.0 (CH-5), 115.9 y 115.8 (CH-8, dias.1 y dias.2), 113.6 y 113.5 (CH-7, dias.1 y dias.2), 111.3 y 109.4 (2C, CH-5'''', CH-8''''), 76.8 (C-2), 58.2 y 57.8 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 55.9-54.6 (5C, CH-4, CH_2-1'''', 2xO*CH_3*, CH_2-α), 50.9 y 50.6 (CH_2-3'''', dias.1 y dias.2), 36.4 (N*CH_3*), 33.5 (CH_2-1'), 28.3 (CH_2-3), 27.8 (CH_2-4''''), 27.1 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 21.2 y 20.9 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{33}H_{39}ClF_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ 619.2545, encontrado: 619.2550.

Serie B (2,2-difeniletilamina)

Véase Capítulo II; sección II.5.2.2 Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina: "*Serie A (2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina)***"** ***(página 76)*** **para un resumen de la metodología usada en esta sección.**

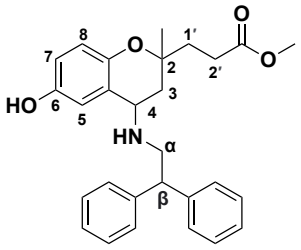


Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((2,2-difeniletil)imino)]-2-metilbenzopirano ***(14)*** (76%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.51 (m, 1H, CH-5), 7.43-7.34 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.34-7.16 (m, 10H, 2x*Ph*), 7.10-7.02 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.93 (dd, *J*= 8.9, 3.2 Hz, 1H, CH-7), 6.72 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, CH-8), 4.98 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.52 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H, CH-β), 4.18-4.02 (m, 4H, CH_2-α, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 2.48-2.35 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-2'), 2.04-1.92 y 1.84-1.75 (2 m, 2H, CH_2-1'), 1.30-1.12 (m, 6H, CO_2CH_2*CH*$_3$, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (*C*$O_2CH_2CH_3$), 162.5 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4"), 152.6 (C-6), 150.0 (C-8a), 143.5 (2C, C-*Ph*), 133.0 (d, J_{CF}= 3.3 Hz, C-1"), 129.5 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.5, 128.3 y 126.3 (10C, C-*Ph*), 120.9 (CH-7), 118.7 (CH-8), 115.4 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 108.6 (CH-5), 76.8 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.5 (CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 55.9 ($CH_2$-α), 52.1 (CH-β), 36.2 ($CH_2$-3), 34.1 ($CH_2$-1'), 28.7 ($CH_2$-2'), 23.3 ($CH_3$-2), 14.2 ($CO_2CH_2$*CH*$_3$). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{37}FNO_4$ $[M+H]^+$ 566.2701, encontrado: 566.2681.

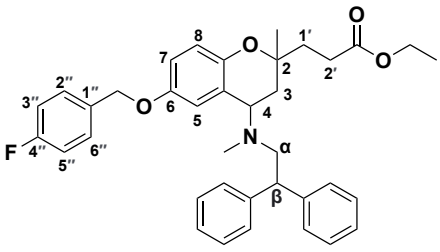


Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((2,2-difeniletil)amino)]-2-metilbenzopirano ***(24)*** (79%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.34 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.33-7.14 (m, 10H, 2x*Ph*), 7.09-6.99 (m, 3H, CH-7, CH-3", CH-5"), 6.77-6.58 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.86 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.29-4.20 (m, 1H, CH-β), 4.18-4.04 (m, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 4.02-3.94 (m, 1H, CH-4) 3.41-3.17 (m, 2H, CH_2-α), 2.54-2.31 (m, 2H, CH_2-2'), 2.10-1.93 y 1.79-1.58 (m, 2H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.32 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2),

1.28-1.19 (m, 3H, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 ($CO_2CH_2CH_3$), 162.4 (d, J_{CF}= 245.6 Hz, C-4"), 152.4 (C-6), 148.0 (C-8a), 133.1 (C-1"), 129.4 (d, J_{CF}= 8.0 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.7, 128.0 y 126.8 (10C, CH-*Ph*), 118.1 (CH-5), 116.4 (CH-8), 115.4 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.3 (CH-7), 75.9 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (OCH_2Ph-*p*-F), 60.5 ($CO_2CH_2CH_3$), 51.4 (CH-β), 50.2 (CH-4), 49.9 (CH_2-α), 37.2 (CH_2-1'), 31.7 (CH_2-3), 28.8 y 28.6 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.2 y 21.6 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{39}FNO_4$ $[M+H]^+$ 568.2858, encontrado: 568.2846.

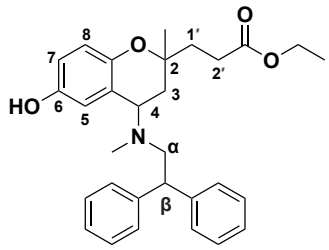


Síntesis de 2-(Metilpropanoato)-4-[N-((2,2-difeniletil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(25)*** (61%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.15 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.63-6.53 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.22-4.13 (m, 1H, CH-β), 3.96-3.87 (m, 1H, CH-4), 3.68 y 3.61 (2 s, 3H, CO_2CH_3), 3.36-3.16 (m, 2H, CH_2-α), 2.52-2.33 (m, 2H, CH_2-2'), 2.01-1.90 y 1.77-1.58 (2 m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.30 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2 y 173.9 (CO_2CH_3, dias.1 y dias.2), 149.6 y 149.4 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.5 y 147.2 (C-8a, dias.1 y dias.2), 142.5 y 142.1 (2C, C-*Ph*), 128.8-126.8 (10C, CH-*Ph*, dias.1 y dias.2), 122.8 (C-4a), 118.3 y 118.2 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.4 y 116.2 (CH-8, dias.1 y dias.2), 113.5 y 113.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 75.7 (C-2, dias.1 y dias.2), 51.7 (CO_2CH_3), 51.2 y 51.1 (CH-β, dias.1 y dias.2), 50.2 y 49.7 (CH-4, dias.1 y dias.2), 49.9 (CH_2-α), 37.2 y 36.7 (CH_2-1', dias.1 y dias.2), 31.5 (CH_2-3), 28.6 y 28.4 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.7 y 22.4 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{28}H_{32}NO_4$ $[M+H]^+$ 446.2326, encontrado: 446.2320.



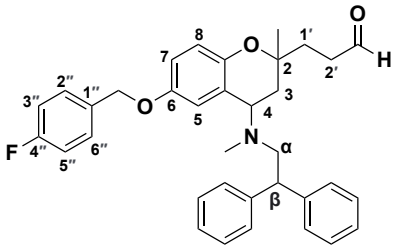
Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(26)*** (87%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.17 (m,

12H, CH-2", CH-6", 2x*Ph*), 7.09-6.99 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.75-6.62 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.72-4.55 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.32-4.25 (m, 1H, CH-β), 4.21-4.07 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 4.05-3.97 (m, 1H, CH-4), 3.32-3.11 (m, 2H, CH_2-α), 2.56-2.35 (m, 2H, CH_2-2'), 2.07 (s, 3H, NCH_3), 2.09-1.97 y 1.88-1.64 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.37 y 1.20 (2 s, 3H, CH_3-2), 1.29-1.22 (m, 3H, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 y 173.4 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 245.6 Hz, C-4"), 152.2 y 152.1 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.4 y 148.1 (C-8a, dias.1 y dias.2), 143.5 y 143.2 (2C, C-*Ph*), 133.2 (d, J_{CF}= 3.1 Hz, C-1"), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.4, 128.2 y 126.2 (10C, C-*Ph*, dias.1 y dias.2) 123.4 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.6 y 116.5 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.3 y 112.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.0 y 75.8 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.4 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.4 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 59.9 (CH_2-α), 56.3 y 55.8 (CH-4, dias.1 y dias.2), 50.0 y 49.9 (CH-β, dias.1 y dias.2), 37.8 (CH_2-1'), 35.0 (N*CH*$_3$), 30.7 y 29.2 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 28.8 y 28.6 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.8 y 22.1 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.2 y 14.1 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{37}H_{41}FNO_4$ $[M+H]^+$ 582.3014, encontrado: 582.3013.



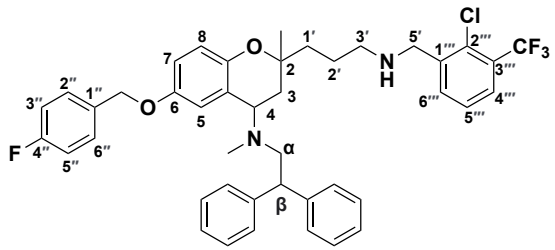
Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(27)*** (46%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.15 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.63-6.51 (m, 2H, CH-5, CH-8), 6.12-5.98 (m, 1H, CH-7), 4.23 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-β), 4.18-4.02 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.91 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H, CH-4), 3.12-2.95 (m, 2H, CH_2-α), 2.55-2.48 (m, 2H, CH_2-2'), 2.35 (m, 3H, NCH_3), 2.04-1.62 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.34 y 1.13 (2 s, 3H, CH_3-2), 1.30-1.17 (m, 3H, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8 y 173.5 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 148.9 (C-6), 147.8 (C-8a), 144.1 y 143.1 (2C, C-*Ph*), 128.8-125.9 (10C, CH-*Ph*), 123.3 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.3 (CH-8), 114.1 y 113.8 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.0 y 75.8 (C-2, dias.1 y dias.2), 60.5 ($CO_2CH_2CH_3$), 58.1 (CH_2-α), 56.9 y 56.4 (CH-4, dias.1 y dias.2), 49.2 (CH-β), 37.8 (2C, CH_2-1', NCH_3), 30.7 y 29.3 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 28.9 y 28.8 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.8 y 22.0 (CH_3-2, dias.1

y dias.2), 14.2 y 14.1 ($CO_2CH_2\mathit{CH_3}$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{36}NO_4$ $[M+H]^+$ 474.2639, encontrado: 474.2640.



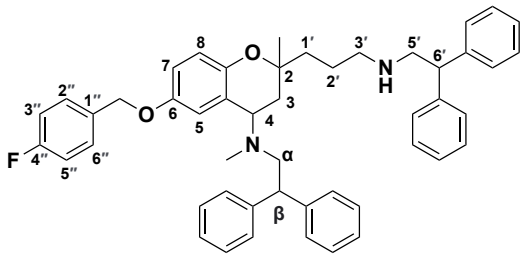
Síntesis de 6-(p-Fluorobenciloxi)-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano ***(28)*** (61%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 y 9.69 (2 t, *J*= 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.37-7.15 (m, 12H, CH-2", CH-6", 2x*Ph*), 7.06-6.98 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.73-6.57 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.69-4.54 (m, 2H, O$\mathit{CH_2}$Ph-*p*-F), 4.29-4.22 (m, 1H, CH-β), 4.05-3.93 (m, 1H, CH-4), 3.31-3.08 (m, 2H, CH_2-α), 2.67-2.47 (m, 2H, CH_2-2'), 2.04 (s, 3H, NCH_3), 1.84-1.56 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.33 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.1 y 201.9 (CHO, dias.1 y dias.2), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.2 y 147.9 (C-8a, dias.1 y dias.2), 143.5 y 143.2 (2C, C-*Ph*), 133.2 (C-1"), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1, 1.9 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.5-126.3 (10C, CH-*Ph*, dias.1 y dias.2), 123.5 y 123.4 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5), 116.8 y 116.6 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.4 y 112.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 75.9 y 75.8 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.4 (O$\mathit{CH_2}$Ph-*p*-F), 60.1 (CH_2-α), 56.4 y 55.9 (CH-4, dias.1 y dias.2), 50.0 (CH-β), 38.6 y 38.3 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 35.1 (N$\mathit{CH_3}$), 29.5 (CH_2-1'), 28.0 y 27.9 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 26.9 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{41}FNO_4$ $[M+CH_3OH+H]^+$ 570.3014, encontrado: 570.3017.

Procedimiento general para la síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (29a-29e).



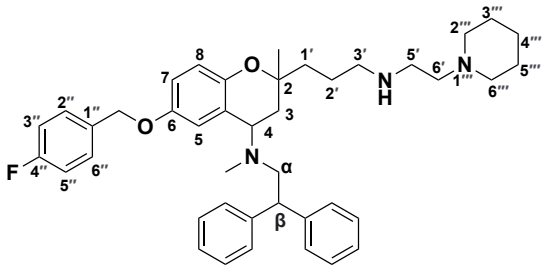
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(29a)*** (81%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69-7.51 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.37-7.14 (m, 13H, CH-2", CH-6", CH-4''',

2x*Ph*), 7.07-6.95 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.74-6.57 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.69-4.52 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.25 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, CH-β), 4.01-3.85 (m, 3H, CH-4, CH$_2$-5'), 3.31-3.08 (m, 2H, CH$_2$-α), 2.75-2.52 (m, 2H, CH$_2$-3'), 2.03 (s, 3H, NCH$_3$), 1.83-1.52 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.36 y 1.16 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 162.3 (d, J_{CF}= 246.1 Hz, C-4"), 152.2 y 152.1 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.6 y 148.4 (C-8a, dias.1 y dias.2), 143.5 y 143.2 (2C, C-*Ph*), 140.2 (C-1'", dias.1 y dias.2), 133.2 (m, 2C, C-1", CH-6'"), 131.3 (C-2'"), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.9 (d, J_{CF}= 30.7 Hz, C-3'"), 128.5-128.2 y 126.2 (10C, C-*Ph*), 126.4 (2C, CH-4'", CH-5'"), 123.6 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.0 (d, J_{CF}= 273.5 Hz, CF$_3$), 117.8 (CH-5), 116.6 (CH-8), 115.3 (d, J_{CF}= 21.3 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.3 y 112.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.0 (C-2), 69.4 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 59.9 (CH$_2$-α), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 51.1 (CH$_2$-5', dias.1 y dias.2), 50.0 (CH-β, dias.1 y dias.2), 49.7 y 49.5 (CH$_2$-3', dias.1 y dias.2), 35.1 (N*CH*$_3$), 33.5 (CH$_2$-1'), 28.8 y 27.9 (CH$_2$-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.2 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 24.3 y 24.0 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{43}H_{44}ClF_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ 731.3022, encontrado: 731.3014.

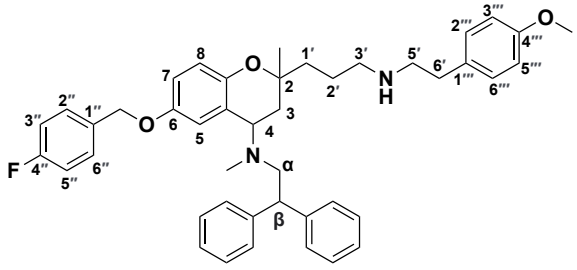


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(29b)*** (65%). RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl$_3$) δ 7.40-7.16 (m, 22H, CH-2", CH-6", 4x*Ph*), 7.08-6.96 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.73-6.55 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.69-4.54 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.30-4.09 (m, 2H, CH-β, CH-6'), 3.99-3.85 (m, 1H, CH-4), 3.30-3.07 (m, 4H, CH$_2$-α, CH$_2$-5'), 2.74-2.55 (m, 2H, CH$_2$-3'), 2.03 (s, 3H, NCH$_3$), 1.83-1.44 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.33 y 1.12 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 162.3 (d, J_{CF}= 257.4 Hz, C-4"), 152.2 y 152.0 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.5 y 148.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 143.5 y 143.3 (4C, C-*Ph*), 133.2 (C-1"), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.8-126.2 (20C, C-*Ph*, dias.1 y dias.2), 123.6 y 123.6 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5), 116.6 (CH-8), 115.2 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.3 (CH-7), 76.7 (C-2), 69.4 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.1 (CH$_2$-α), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.4 y 54.2 (CH$_2$-5', dias.1 y dias.2), 51.1 (CH-6'), 50.1 y 50.0 (CH-β, dias.1 y dias.2), 49.9 (CH$_2$-3'), 35.1 (N*CH*$_3$), 33.4 (CH$_2$-1'), 28.7 y 28.0 (CH$_2$-3,

dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.1 y 23.7 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{49}H_{52}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 719.4007, encontrado: 719.4004.

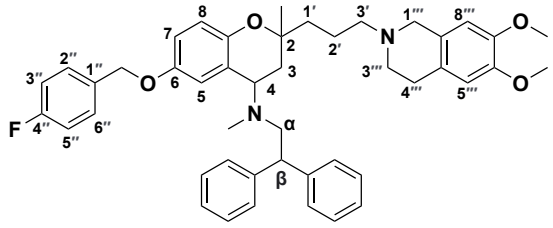


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[N-((2,2-difeniletil)-metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(29c)*** (79%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.13 (m, 12H, CH-2", CH-6", 2x*Ph*), 7.06-6.95 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.70-6.57 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.70-4.53 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.25 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H, CH-β), 3.97-3.89 (m, 1H, CH-4), 3.28-3.08 (m, 2H, CH_2-α), 2.75-2.28 (m, 10H, CH_2-3', CH_2-5', CH_2-6', CH_2-2''', CH_2-6'''), 2.04 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.86-1.43 (m, 12H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2', CH_2-3''', CH_2-4''', CH_2-5'''), 1.36 y 1.16 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3 (d, J_{CF}= 245.6 Hz, C-4"), 152.1 y 152.0 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.6 y 148.4 (C-8a, dias.1 y dias.2), 143.5 y 143.2 (2C, C-*Ph*), 133.2 (C-1"), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.5-126.2 (10C, C-*Ph*), 123.6 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.5 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.2 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 (C-2), 69.4 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 59.9 (CH_2-α), 58.6 (CH_2-6'), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.8 y 54.7 (2C, CH_2-2''', CH_2-6''', dias.1 y dias.2), 50.3 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 49.9 (CH-β, dias.1 y dias.2), 46.6 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 35.1 (N*CH*$_3$), 33.6 (CH_2-1'), 28.6 y 27.8 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 26.0 (2C, CH_2-3''', CH_2-5''', dias.1 y dias.2), 24.4 (CH_2-4'''), 24.4 y 23.9 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{42}H_{53}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 650.4116, encontrado: 650.4118.



6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(p-metoxifenetilpropanamina)]-4-[N-((2,2-difenileti l)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(29d)*** (72%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-

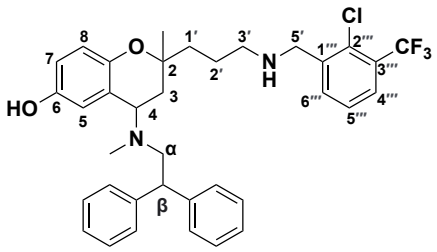
7.16 (m, 12H, CH-2", CH-6", 2x*Ph*), 7.15-6.98 (m, 4H, CH-3", CH-5", CH-2"', CH-6"'), 6.87-6.78 (m, 2H, CH-3"', CH-5"'), 6.73-6.55 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.67-4.50 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.25 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H, CH-β), 4.00-3.83 (m, 1H, CH-4), 3.76 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3.29-3.06 (m, 2H, CH$_2$-α), 2.95-2.67 (m, 6H, CH$_2$-3', CH$_2$-5', CH$_2$-6'), 2.04 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.81-1.53 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.34 y 1.14 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 162.3 (d, J_{CF}= 257.4 Hz, C-4"), 158.2 y 158.1 (C-4"', dias.1 y dias.2), 152.2 y 152.1 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.4 y 148.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 143.5 y 143.3 (2C, C-*Ph*), 133.2 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1"), 131.2 y 131.1 (C-1"', dias.1 y dias.2), 129.6 (2C, CH-2"', CH-6"'), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.5-126.2 (10C, C-*Ph*, dias.1 y dias.2), 123.6 y 123.5 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5), 116.6 y 116.5 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.2 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 114.0 (2C, CH-3"', CH-5"'), 112.3 y 112.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.9 (C-2), 69.4 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.4 (CH$_2$-α), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.2 (O*CH*$_3$), 50.8 y 50.7 (CH$_2$-5', dias.1 y dias.2), 50.0 (CH-β), 49.5 (CH$_2$-3'), 35.0 (N*CH*$_3$), 34.6 y 34.5 (CH$_2$-6', dias.1 y dias.2), 33.4 (CH$_2$-1'), 28.8 y 27.9 (CH$_2$-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.6 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 23.6 y 23.0 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{44}H_{50}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 673.3800, encontrado: 673.3777.



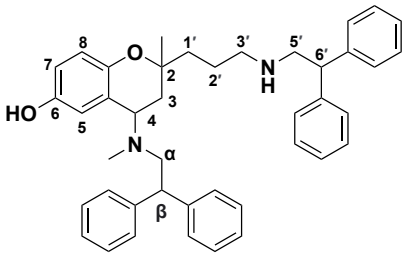
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(29e)*** (81%). RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl$_3$) δ 7.40-7.14 (m, 12H, CH-2", CH-6", 2x*Ph*), 7.09-6.96 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.75-6.45 (m, 5H, CH-5, CH-7, CH-8, CH-5"', CH-8"'), 4.68-4.53 (m, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.30-4.22 (m, 1H, CH-β), 4.00-3.92 (m, 1H, CH-4), 3.83 y 3.80 (2 s, 6H, 2xO*CH*$_3$), 3.60-3.49 (m, 2H, CH$_2$-1'"), 3.30-3.08 (m, 2H, CH$_2$-α), 2.92-2.64 (m, 4H, CH$_2$-3"', CH$_2$-4"'), 2.62-2.41 (m, 2H, CH$_2$-3'), 2.04 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.87-1.60 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.38 y 1.18 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 162.3 (d, J_{CF}= 245.7 Hz, C-4"), 152.1 y 152.0 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.6 y 148.4 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.5 y 147.2 (C-6"" y C-7""), 143.5 y 143.3 (2C, C-*Ph*), 133.3 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1"), 129.4 (d, J_{CF}= 8.0 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.5-126.1 (10C, C-*Ph*), 123.5 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5, dias.1 y dias.2), 116.5 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d,

J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.3 y 112.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 111.3 y 109.4 (2C, CH-5"', CH-8"'), 76.7 (C-2), 69.4 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 59.8 (CH_2-α), 58.6 y 58.3 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 56.5 y 56.0 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.9 (2C, 2xO*CH*$_3$), 55.8 (CH_2-1""), 51.1 y 50.8 (CH_2-3"", dias.1 y dias.2), 49.9 (CH-β, dias.1 y dias.2), 35.1 (N*CH*$_3$), 33.6 (CH_2-1'), 28.7 y 28.6 (CH_2-4"", dias.1 y dias.2), 28.7 y 27.8 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 21.6 y 21.3 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{46}H_{52}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 715.3906, encontrado: 715.3905.

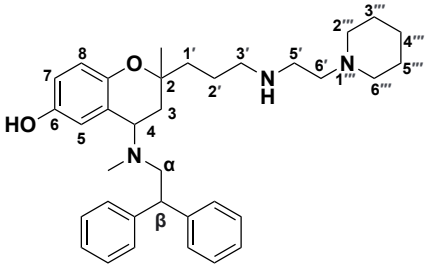
Procedimiento general para la desprotección del fenol de benzopiranos 2,4-dialquilamina (30a-30d).



2-[N-(2'"-cloro-3'"-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-((2,2-difeniletil)metil-amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(30a)*** (54%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.48 (m, 2H, CH-5"', CH-6"'), 7.38-7.13 (m, 11H, CH-4"', 2x*Ph*), 6.61-6.48 (m, 2H, CH-5, CH-8), 6.12-5.95 (m, 1H, CH-7), 4.28-4.15 (m, 1H, CH-β), 4.01-3.80 (m, 3H, CH-4, CH_2-5'), 3.13-2.92 (m, 2H, CH_2-α), 2.77-2.48 (m, 2H, CH_2-3'), 2.33 (s, 3H, NCH_3), 1.93-1.52 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.35 y 1.13 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.9 y 148.8 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.1 y 147.9 (C-8a, dias.1 y dias.2), 144.2 y 143.2 (2C, C-*Ph*), 139.6 (C-1"'), 133.5 y 133.4 (CH-6"', dias.1 y dias.2), 131.6 (C-2"'), 128.8 (d, J_{CF} 30.7 Hz, C-3"'), 128.8-128.5 y 126.6-126.1 (10C, CH-*Ph*, dias.1 y dias.2), 126.5 y 126.4 (2C, CH-4"', CH-5"'), 123.5 (C-4a), 123.0 (d, J_{CF}= 273.2 Hz, CF_3), 117.6 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.3 y 115.2 (CH-8, dias.1 y dias.2), 114.1 y 113.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.6 (C-2), 58.1 (CH_2-α), 56.8 y 56.5 (CH-4, dias.1 y dias.2), 50.8 y 50.7 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 49.6 (CH_2-3'), 49.3 (CH-β), 37.2 (N*CH*$_3$), 33.4 (CH_2-1'), 28.8 y 27.9 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.1 y 23.7 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{39}ClF_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 623.2647, encontrado: 623.2637.

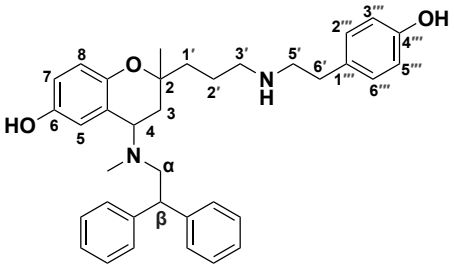


2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzo-piran-6-ol ***(30b)*** (41%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.13 (m, 20H, 4x*Ph*), 6.57-6.59 (m, 2H, CH-5, CH-8), 6.13-6.04 (m, 1H, CH-7), 4.25-4.09 (m, 2H, CH-β, CH-6'), 3.90-3.74 (m, 1H, CH-4), 3.25 y 3.15 (2 d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-5'), 3.07-2.94 (m, 2H, CH_2-α), 2.72-2.63 y 2.54-2.46 (2 m, 2H, CH_2-3'), 2.27 (s, 3H, NCH_3), 1.81-1.40 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.30 y 1.09 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1 y 148.9 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.0 y 147.8 (C-8a, dias.1 y dias.2), 144.2, 143.2 y 142.7 (4C, C-*Ph*, dias.1 y dias.2), 128.8-125.9 (20C, C-*Ph*, dias.1 y dias.2), 123.6 (C-4a), 117.6 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.4 y 115.3 (CH-8, dias.1 y dias.2), 114.1 y 113.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 (C-2), 58.4 (CH_2-α), 56.8 y 56.5 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.3 y 54.0 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 50.9 (CH-6'), 50.0 y 49.7 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 49.3 (CH-β, dias.1 y dias.2), 37.1 (N*CH₃*), 33.3 (CH_2-1'), 28.7 y 27.8 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 23.9 y 23.7 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{42}H_{47}N_2O_2$ $[M+H]^+$ 611.3632, encontrado: 611.3621.

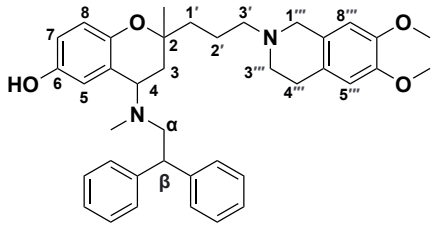


2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(30c)*** (40%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.07 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.58-6.52 (m, 2H, CH-5, CH-8), 6.17-6.05 (m, 1H, CH-7), 4.25-4.15 (m, 1H, CH-β), 3.93-3.80 (m, 1H, CH-4), 3.08-2.95 (m, 2H, CH_2-α), 2.91-2.37 (m, 10H, CH_2-3', CH_2-5', CH_2-6', CH_2-2''', CH_2-6'''), 2.29 (s, 3H, N*CH₃*), 1.85-1.36 (m, 12H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2', CH_2-3''', CH_2-4''', CH_2-5'''), 1.34 y 1.11 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.2 (C-6), 147.8 y 147.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 144.2 y 143.2 (2C, C-*Ph*), 128.8-125.9 (10C, CH-*Ph*, dias.1 y dias.2), 123.6 (C-4a), 117.5 (CH-5), 115.5 y 115.4 (CH-8, dias.1 y dias.2), 114.3 y 114.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.7 (C-2), 58.5 (CH_2-α),

56.6 (CH-4), 56.3 (CH_2-6'), 54.4 (2C, CH_2-2''', CH_2-6'''), 49.2 y 49.1 (2C, CH-β, CH_2-3'), 45.2 y 45.0 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 37.0 (N*CH₃*), 33.2 (CH_2-1'), 28.9 y 28.1 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.0 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 25.5 y 25.3 (2C, CH_2-3''', CH_2-5''', dias.1 y dias.2), 23.9 y 23.8 (CH_2-4''', dias.1 y dias.2), 23.1 y 22.4 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{35}H_{48}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 542.3741, encontrado: 542.3757.



2-[N-(p-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(30d)*** (45%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.10 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.99-6.86 (m, 2H, CH-2''', CH-6'''), 6.76-6.63 (m, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.57-6.49 (m, 2H, CH-5, CH-8), 6.25-6.15 (m, 1H, CH-7), 4.24-4.13 (m, 1H, CH-β), 3.90-3.75 (m, 1H, CH-4), 3.07-2.94 (m, 2H, CH_2-α), 2.92-2.68 (m, 4H, CH_2-5', CH_2-6'), 2.64-2.48 (m, 2H, CH_2-3'), 2.18 (s, 3H, NCH_3), 1.82-1.47 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.30 y 1.07 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1 y 155.0 (C-4''', dias.1 y dias.2), 149.4 y 149.2 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.8 y 147.5 (C-8a, dias.1 y dias.2), 144.1 y 143.2 (2C, C-*Ph*, dias.1 y dias.2), 129.7 (2C, CH-2''', CH-6''', dias.1 y dias.2), 128.6-126.0 (10C, C-*Ph*, dias.1 y dias.2), 123.7 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.7 (2C, CH-3''', CH-5''', dias.1 y dias.2), 115.5 (CH-8), 114.4 y 114.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.7 (C-2), 58.7 (CH_2-α), 56.7 y 56.4 (CH-4, dias.1 y dias.2), 50.5 (CH_2-5'), 49.5 (CH-β), 49.3 (CH_2-3'), 36.6 (N*CH₃*), 34.1 (CH_2-6'), 33.2 (CH_2-1') 28.8 y 27.9 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.0 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 23.2 y 22.7 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 551.3268, encontrado: 551.3274.

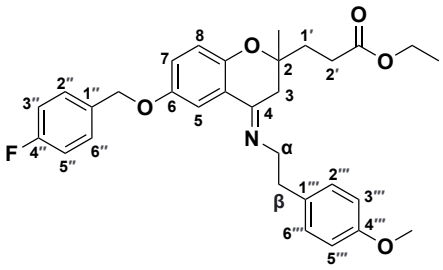


Síntesis de 2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(30e)*** (57%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.08 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.68-6.43 (m, 5H, CH-5, CH-7, CH-8, CH-5''', CH-

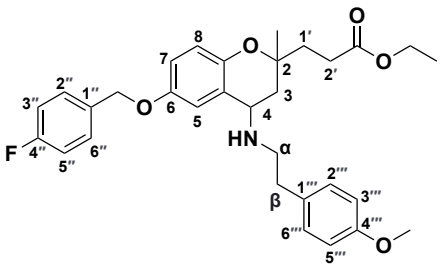
8'''), 4.43-4.20 (m, 1H, CH-β), 4.08-3.92 (m, 1H, CH-4), 3.88-3.78 (m, 6H, 2xO*CH₃*), 3.44-2.79 (m, 9H, CH_2-α, CH_2-3', CH_2-1''', CH_2-3''', CH_2-4'''), 2.33 (s, 3H, N*CH₃*), 1.87-1.48 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.37 y 1.25 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6 (C-6), 149.0 y 148.4(C-7'''' y C-8'''', dias.1 y dias.2), 147.5 y 147.4 (C-8a, dias.1 y dias.2), 143.6 y 142.9 (2C, C-*Ph*), 128.8-126.0 (10C, CH-*Ph*, dias.1 y dias.2), 122.7 (C-4a), 117.7 y 117.5 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.9 (CH-8, dias.1 y dias.2), 114.5 y 114.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 111.1 y 109.2 (2C, CH-2''', CH-5'''), 76.2 (C-2), 58.3 (CH_2-α), 56.6 (CH-4), 56.0 (2C, 2xO*CH₃*), 55.1 (CH_2-1''''), 49.1 (2C, CH-β, CH_2-3'), 37.5 (N*CH₃*), 32.5 (CH_2-1'), 29.6 y 28.3 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 26.8 y 22.0 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.2 (CH_2-4''''), 18.8 y 18.6 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{39}H_{47}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 607.3530, encontrado: 607.3510.

Serie C (*p*-metoxifenetilamina)

Véase Capítulo II; sección II.5.2.2 Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina: "*Serie A (2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina)***"** *(página 76)* **para un resumen de la metodología usada en esta sección.**

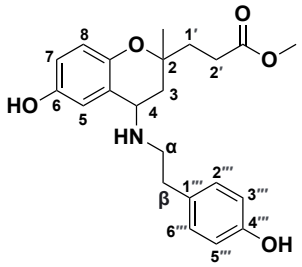


Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((p-metoxifenetil)imino)]-2-metilbenzopirano ***(15)*** (81%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$). δ 7.68 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H, CH-5), 7.43-7.38 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.19-7.13 (m, 2H, CH-2"', CH-6"'), 7.08-7.02 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.95 (dd, *J*= 8.9, 3.1 Hz, 1H, CH-7), 6.85-6.79 (m, 2H, CH-3"', CH-5"'), 6.76 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, CH-8), 5.01 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.17-4.08 (m, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 3.77-3.66 (m, 5H, O*CH*$_3$, CH_2-α) 2.99 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H, CH_2-β), 2.50-2.37 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-2'), 2.07-1.98 y 1.89-1.77 (2 m, 2H, CH_2-1'), 1.26-1.18 (m, 6H, CH_3-2, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0 (*C*$O_2CH_2CH_3$), 162.2 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4"), 158.2 y 157.8 (C-4 y C-4"'), 152.6 (C-6), 149.8 (C-8a), 132.9 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1"), 132.2 (C-1"'), 129.7 (2C, CH-2"', CH-6"'), 129.2 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 125.7 (C-4a), 121.6 (CH-7), 118.6 (CH-8), 115.2 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.6 (2C, CH-3"', CH-5"'), 108.4 (CH-5), 76.6 (C-2), 69.6 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.2 (CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 55.0 (2C, O*CH*$_3$, CH_2-α), 36.4 (CH_2-β), 35.9 (CH_2-3), 33.9 (CH_2-1'), 28.5 (CH_2-2'), 23.4 (CH_3-2), 14.0 (CO_2CH_2*CH*$_3$). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{31}H_{35}FNO_5$ $[M+H]^+$ 520.2494, encontrado: 520.2480.

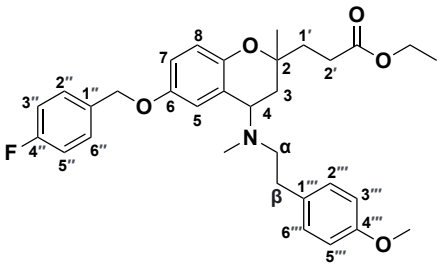


Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((p-metoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopirano ***(31)*** (79%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.35 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.18-7.12 (m, 2H, CH-2"', CH-6"'), 7.10-7.02 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 7.00-6.95

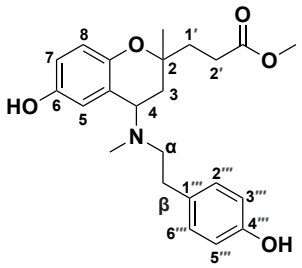
(m, 1H, CH-7), 6.88-6.76 (m, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.78-6.65 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.89 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.19-4.03 (m, 2H, CO$_2$*CH*$_2$CH$_3$), 3.93-3.85 (m, 1H, CH-4), 3.75 (s, 3H, O*CH*$_3$), 2.97-2.71 (m, 4H, CH$_2$-α, CH$_2$-β), 2.53-2.35 (m, 2H, CH$_2$-2'), 2.13-1.95 y 1.88-1.60 (2 m, 4H, CH$_2$-3, CH$_2$-1'), 1.34 y 1.20 (2 s, 3H, CH$_3$-2), 1.29-1.19 (m, 3H, CO$_2$CH$_2$*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 173.7 y 173.4 (*C*O$_2$CH$_2$CH$_3$, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 245.7 Hz, C-4''), 158.0 (C-4'''), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.9 y 147.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 133.1 (C-1''), 132.0 (C-1'''), 129.6 (2C, CH-2''', CH-6'''), 129.4 (d, J_{CF}= 8.0 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 124.8 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.7 y 115.6 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.8 (2C, CH-3''', CH-5'''), 112.8 y 112.6 (CH-7, dias.1 y dias.2), 75.9 y 75.8 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.4 (CO$_2$*C*H$_2$CH$_3$, dias.1 y dias.2), 55.1 (2C, O*CH*$_3$), 49.9 y 49.6 (CH-4), 47.2 (CH$_2$-α), 37.6 y 37.1 (CH$_2$-1', dias.1 y dias.2), 35.9 y 35.8 (CH$_2$-β, dias.1 y dias.2), 31.8 (CH$_2$-3), 28.8 y 28.6 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2), 26.2 y 22.8 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 14.2 y 14.1 (CO$_2$CH$_2$*CH*$_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para C$_{31}$H$_{37}$FNO$_5$ [M+H]$^+$ 522.2650, encontrado: 522.2639.



Síntesis de 2-(Metilpropanoato)-4-[N-((p-hidroxifenetil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(32)*** (59%). RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl$_3$) δ 7.04-6.85 (m, 2H, CH-2''', CH-6'''), 6.80-6.65 (m, 3H, CH-7, CH-3''', CH-5'''), 6.65-6.50 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.04-3.98 (m, 1H, CH-4), 3.66 y 3.56 (2 s, 3H, CO$_2$*CH*$_3$), 2.86-2.61 (m, 4H, CH$_2$-α, CH$_2$-β), 2.49-2.25 (m, 2H, CH$_2$-2'), 2.15-1.88 y 1.77-1.55 (m, 4H, CH$_2$-3, CH$_2$-1'), 1.26 y 1.10 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 174.5 y 174.1 (*C*O$_2$CH$_3$, dias.1 y dias.2), 155.2 y 155.1 (C-4''', dias.1 y dias.2), 150.3 y 150.2 (C-6), 146.7 y 146.4 (C-8a), 135.2 (C-1'''), 129.7 (2C, CH-2''', CH-6'''), 121.4 y 121.1 (C-4a, dias.1 y dias.2), 118.3 (CH-5), 116.7 (CH-8), 115.5 (2C, CH-3''', CH-5'''), 112.7 y 112.4 (CH-7, dias.1 y dias.2), 75.4 y 75.3 (C-2, dias.1 y dias.2), 51.7 (CO$_2$*CH*$_3$, dias.1 y dias.2), 49.7 (CH-4, dias.1 y dias.2), 45.9 (CH$_2$-α), 37.2 y 37.0 (CH$_2$-1', dias.1 y dias.2), 33.9 (CH$_2$-β, dias.1 y dias.2), 30.8 (CH$_2$-3), 28.4 y 28.2 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2), 26.0 y 21.8 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para C$_{22}$H$_{28}$NO$_5$ [M+H]$^+$ 386.1962, encontrado: 386.1963.

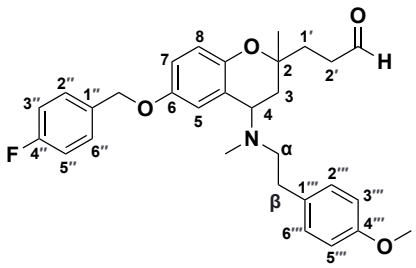


Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((p-metoxifenetil)metilamino)]-2-metil-benzopirano ***(33)*** (92%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.33 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.14-6.99 (m, 5H, CH-7, CH-3", CH-5", CH-2"', CH-6"'), 6.87-6.76 (m, 2H, CH-3"', CH-5"'), 6.78-6.62 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.87 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.20-4.03 (m, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 4.02-3.92 (m, 1H, CH-4), 3.72 (s, 3H, O*CH*$_3$), 2.78-2.57 (m, 4H, CH_2-α, CH_2-β), 2.54-2.32 (m, 2H, CH_2-2'), 2.24 (s, 3H, N*CH*$_3$), 2.08-1.93 y 1.77-1.63 (2 m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.35 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2), 1.30-1.18 (m, 3H, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8 y 173.4 (*C*$O_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 245.7 Hz, C-4"), 157.9 (C-4"'), 152.6 y 152.4 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.6 y 148.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 133.3 (C-1"), 132.6 (C-1"'), 129.7 (2C, CH-2"', CH-6"'), 129.4 (d, J_{CF}= 8.0 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 123.9 y 123.8 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.8 (CH-5), 116.0 y 115.9 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.6 (2C, CH-3"', CH-5"'), 113.0 y 112.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.0 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.5 y 60.4 (CO_2*C*H_2CH_3, dias.1 y dias.2), 56.4 y 55.9 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.1 (2C, CH_2-α, O*CH*$_3$), 37.8 (CH_2-1'), 36.7 (N*CH*$_3$), 34.3 (CH_2-β), 30.8 y 29.1 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 29.0 y 27.5 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.8 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.2 y 14.1 (CO_2CH_2*CH*$_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{32}H_{39}FNO_5$ $[M+H]^+$ 536.2807, encontrado: 536.2804.



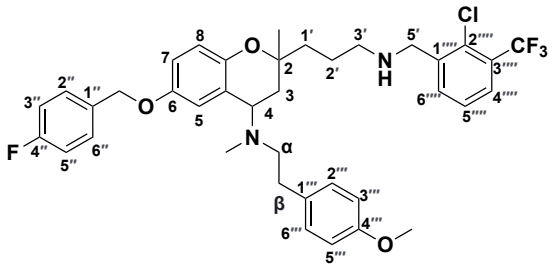
Síntesis de 2-(Metilpropanoato)-4-[N-((p-hidroxifenetil)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(34)*** (38%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07-6.99 (m, 2H, CH-2"', CH-6"'), 6.84-6.72 (m, 3H, CH-7, CH-3"', CH-5"'), 6.67-6.51 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.07-3.95 (m, 1H, CH-4), 3.71 y 3.64 (2 s, 3H, CO_2*CH*$_3$), 2.82-2.46 (m, 6H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-2'), 2.41 y 2.40 (2 s, 3H, N*CH*$_3$), 2.05-1.90 (m, 2H, CH_2-1'), 1.79-1.61 (m, 2H, CH_2-3), 1.36 y 1.16 (2 s,

3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3 y 174.0 (*C*O_2CH_3, dias.1 y dias.2), 154.0 (C-4'''), 148.1 (C-6), 147.7 (C-8a), 132.5 (C-1'''), 130.2 (2C, CH-2''', CH-6'''), 123.2 (C-4a), 118.0 (CH-5), 115.9 (CH-8), 115.1 (2C, CH-3''', CH-5'''), 113.7 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 y 76.7 (C-2, dias.1 y dias.2), 56.8 y 56.3 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.2 (CH_2-α), 51.7 (CO_2*CH₃*, dias.1 y dias.2), 37.8 (CH_2-1'), 37.3 (N*CH₃*), 33.4 (CH_2-β), 30.6 y 29.5 (CH_2-3), 28.6 y 28.3 (CH_2-2'), 26.7 y 21.9 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{23}H_{30}NO_5$ $[M+H]^+$ 400.2118, encontrado: 400.2124.

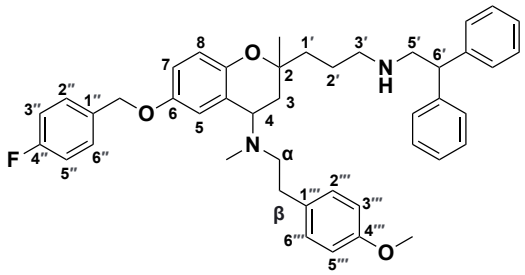


Síntesis de 6-(p-Fluorobenciloxi)-4-[N-((p-metoxifenetil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano ***(35)*** (59%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 y 9.67 (2t, 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.44-7.35 (m, 2H, CH-2'', CH-6''), 7.14-7.00 (m, 5H, CH-7, CH-3'', CH-5'', CH-2''', CH-6'''), 6.86-6.78 (m, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.75-6.61 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.87 (s, 2H, O*CH₂*Ph-*p*-F), 4.02-3.91 (m, 1H, CH-4), 3.72 (s, 3H, O*CH₃*), 2.80-2.48 (m, 6H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-2'), 2.24 (s, 3H, N*CH₃*), 2.06-1.59 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.33 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.2 y 201.9 (CHO, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4''), 157.9 (C-4'''), 152.7 y 152.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.4 y 148.1 (C-8a, dias.1 y dias.2), 133.3 (d, J_{CF}= 2.7 Hz, C-1''), 132.5 (C-1'''), 129.7 (2C, CH-2''', CH-6'''), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 123.8 (C-4a), 117.8 (CH-5), 116.2 y 116.0 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.4 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.7 (2C, CH-3''', CH-5'''), 113.1 y 112.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 75.9 y 75.8 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (O*CH₂*Ph-*p*-F), 56.4 y 55.9 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.1 (2C, CH_2-α, O*CH₃*), 38.6 y 38.3 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 36.8 (N*CH₃*), 34.3 (CH_2-β), 29.3 (CH_2-1'), 28.0 y 27.9 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 26.9 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{31}H_{39}FNO_5$ $[M+CH_3OH+H]^+$ 524.2807, encontrado: 524.2829.

Procedimiento general para la síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (36a-36e).

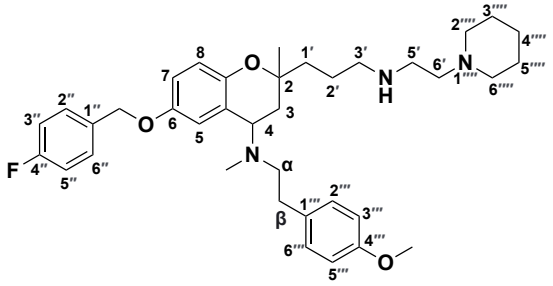


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-((p-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(36a)*** (88%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.51 (m, 2H, CH-5'''', CH-6''''), 7.43-7.27 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4''''), 7.15-6.99 (m, 5H, CH-7, CH-3'', CH-5'', CH-2''', CH-6'''), 6.86-6.78 (m, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.77-6.62 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.87 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.02-3.86 (m, 3H, CH-4, CH_2-5'), 3.72 (s, 3H, O*CH*$_3$), 2.85-2.53 (m, 6H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3'), 2.24 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.79-1.55 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.37 y 1.17 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.7 Hz, C-4''), 157.8 (C-4''''), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 y 148.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 140.3 y 140.2 (C-1'''', dias.1 y dias.2), 133.2 (2C, C-1'', CH-6''''), 132.6 (C-2''''), 129.7 (2C, CH-2''', CH-6'''), 129.4 (d, J_{CF}= 8.3 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.7 (C-3''''), 126.5 y 126.4 (2C, CH-4'''', CH-5''''), 124.1 (C-4a), 123.0 (q, J_{CF}= 265.9 Hz, CF_3), 117.7 (CH-5), 115.9 (CH-8), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.7 (2C, CH-3''', CH-5'''), 113.0 y 112.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.7 (C-2), 69.9 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 56.5 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.2 (CH_2-α), 55.1 (O*CH*$_3$), 51.2 y 51.0 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 49.7 y 49.5 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.7 (N*CH*$_3$), 34.3 (CH_2-β), 33.5 (CH_2-1'), 28.5 y 27.7 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.4 y 24.0 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{38}H_{42}ClF_4N_2O_3$ $[M+H]^+$ 685.2815, encontrado: 685.2803.



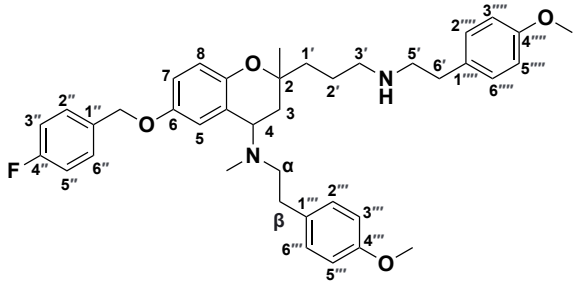
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((p-metoxifenetil)-metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(36b)*** (73%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.35

(m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.34-7.15 (m, 10H, 2x*Ph*), 7.15-7.01 (m, 5H, CH-7, CH-3", CH-5", CH-3"', CH-5"'), 6.84-6.78 (m, 2H, CH-2"', CH-6"'), 6.78-6.58 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.87 (s, 2H, O*CH₂*Ph-*p*-F), 4.26-4.07 (m, 1H, CH-6'), 4.01-3.79 (m, 1H, CH-4), 3.72 (s, 3H, O*CH₃*), 3.29-3.12 (m, 2H, CH_2-5'), 2.81-2.50 (m, 6H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3'), 2.22 (s, 3H, N*CH₃*), 1.89-1.46 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.33 y 1.13 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 157.8 (C-4"'), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 y 148.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 142.8 (2C, C-*Ph*), 133.3 (C-1"), 132.6 (C-1"'), 129.6 (2C, CH-3"', CH-5"'), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.6, 128.0 y 126.5 (10C, CH-*Ph*), 124.0 (C-4a), 117.8 y 117.7 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.9 (CH-8), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.6 (2C, CH-2"', CH-6"'), 112.9 (CH-7), 76.7 (C-2), 69.8 (O*CH₂*Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.1 (2C, CH_2-α, O*CH₃*), 54.5 y 54.2 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 51.2 (CH-6'), 49.9 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.8 (N*CH₃*), 34.3 (CH_2-β), 33.5 (CH_2-1'), 28.4 (CH_2-3), 27.2 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.1 y 23.9 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{44}H_{50}FN_2O_3$ $[M+H]^+$ 673.3800, encontrado: 673.3827.

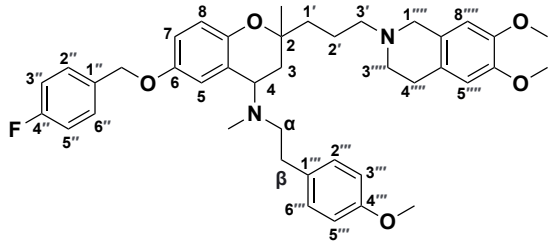


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[N-((p-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(36c)*** (85%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.33 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.12-7.00 (m, 5H, CH-7, CH-3", CH-5", CH-3"', CH-5"'), 6.84-6.77 (m, 2H, CH-2"', CH-6"'), 6.77-6.61 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.86 (s, 2H, O*CH₂*Ph-*p*-F), 4.00-3.84 (m, 1H, CH-4), 3.71 (s, 3H, O*CH₃*), 2.86-2.37 (m, 14H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3', CH_2-5', CH_2-6', CH_2-2"", CH_2-6""), 2.22 (s, 3H, N*CH₃*), 1.78-1.37 (m, 12H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2', CH_2-3"", CH_2-4"", CH_2-5""), 1.36 y 1.16 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 157.8 (C-4"'), 152.4 (C-6), 148.7 y 148.5 (C-8a, dias.1 y dias.2), 133.3 (C-1"), 132.6 (C-1"'), 129.7 (2C, CH-2"', CH-6"'), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 124.0 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.9 (CH-8), 115.3 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.6 (2C, CH-3"', CH-5"'), 113.0 (CH-7), 76.7 (C-2), 69.8 (O*CH₂*Ph-*p*-F), 57.6 y 57.3 (CH_2-6', dias.1 y dias.2), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.1 (2C, CH_2-α, O*CH₃*), 54.6 (2C, CH_2-2"", CH_2-6""), 49.8 y

49.6 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 45.8 y 45.7 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 36.7 (N*CH₃*), 34.3 (CH_2-β), 33.5 (CH_2-1'), 28.5 y 27.8 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 25.6 (2C, CH_2-3'''', CH_2-5''''), 24.2 (CH_2-4'''), 23.8 y 23.0 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{37}H_{51}FN_3O_3$ $[M+H]^+$ 604.3909, encontrado: 604.3887.

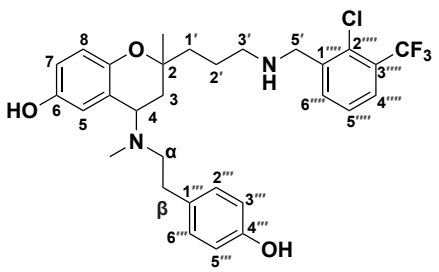


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(p-metoxifenetilpropanamina)]-4-[N-((p-metoxifenetil)-metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(36d)*** (80%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.34 (m, 2H, CH-2'', CH-6''), 7.18-6.99 (m, 7H, CH-7, CH-3'', CH-5'', CH-2''', CH-6''', CH-2'''', CH-6''''), 6.89-6.77 (m, 4H, CH-3''', CH-5''', CH-3'''', CH-5''''), 6.78-6.53 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.85 (s, 2H, O*CH₂*Ph-*p*-F), 3.99-3.84 (m, 1H, CH-4), 3.76 y 3.71 (2 s, 6H, 2xO*CH₃*), 3.06-2.89 (m, 4H, CH_2-5', CH_2-6'), 2.88-2.57 (m, 6H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3'), 2.22 y 2.20 (2 s, 3H, N*CH₃*), 1.95-1.60 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.33 y 1.13 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 244.1 Hz, C-4''), 158.4 (C-4''''), 157.8 (C-4'''), 152.5 y 152.4 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.5 y 148.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 133.3 (C-1''), 132.6 (2C, C-1''', C-1''''), 129.7 (4C, CH-2''', CH-6''', CH-2'''', CH-6''''), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 123.9 (C-4a), 117.7 (CH-5), 116.1 y 115.9 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 114.1 (2C, CH-2'''', CH-6''''), 113.7 (2C, CH-2''', CH-6'''), 113.0 y 112.8 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.6 (C-2), 69.8 (O*CH₂*Ph-*p*-F), 56.4 y 56.0 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.2 (2C, 2xO*CH₃*), 55.1 (CH_2-α), 50.1 y 50.0 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 48.8 (CH_2-3'), 36.6 (N*CH₃*), 34.2 (CH_2-β), 33.2 (2C, CH_2-1', CH_2-6'), 28.8 y 27.9 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.0 y 22.0 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 22.3 (CH_2-2'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{39}H_{48}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 627.3593, encontrado: 627.3574.



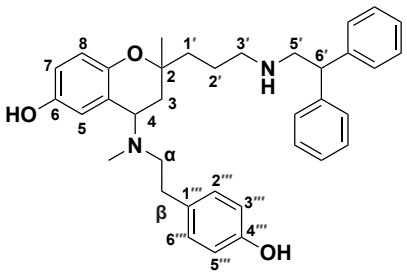
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((p-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(36e)*** (77%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.33 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.15-7.00 (m, 5H, CH-7, CH-3", CH-5", CH-2"', CH-6"'), 6.85-6.77 (m, 2H, CH-3"', CH-5"'), 6.76-6.63 (m, 2H, CH-5, CH-8), 6.64-6.47 (m, 2H, CH-5"", CH-8""), 4.87 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.01-3.90 (m, 1H, CH-4), 3.87-3.67 (m, 9H, 3xO*CH*$_3$), 3.63-3.50 (m, 2H, CH_2-1""), 2.89-2.40 (m, 10H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3', CH_2-3"", CH_2-4""), 2.24 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.89-1.56 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.39 y 1.19 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 157.8 (C-4"'), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 y 148.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.9 y 147.2 (C-6"" y C-7""), 133.3 (C-1"), 132.5 (C-1"', dias.1 y dias.2), 129.6 (2C, CH-2"', CH-6"'), 129.4 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 126.3 y 126.1 (2C, C-4a"" y C-8a""), 124.0 y 123.9 (C-4a, dias.1 y dias.2), 117.7 (CH-5), 115.9 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.6 (2C, CH-3"', CH-5"'), 113.0 y 112.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 111.3 y 109.4 (2C, CH-5"" y CH-8""), 76.8 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 58.5 y 58.2 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 56.5 y 56.0 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.9-55.1 (5C, 3xO*CH*$_3$, CH_2-α, CH_2-1""), 51.0 y 50.7 (CH_2-3"", dias.1 y dias.2), 36.8 (N*CH*$_3$), 34.3 (CH_2-β), 33.6 (CH_2-1'), 28.5 (CH_2-4""), 27.7 (CH_2-3), 27.2 y 22.4 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 21.5 y 21.2 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{41}H_{50}FN_2O_5$ $[M+H]^+$ 669.3698, encontrado: 669.3671.

Procedimiento general para la desprotección del fenol de benzopiranos 2,4-dialquilamina (37a-37d).



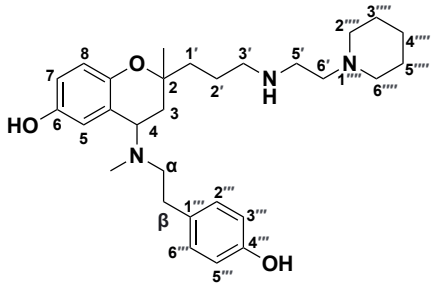
2-[N-(2'"-cloro-3'"-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-(p-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(37a)*** (52%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64-7.47

(m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.38-7.27 (m, 1H, CH-4'''), 7.00-6.95 (m, 2H, CH-2'', CH-6'''), 6.77-6.70 (m, 3H, CH-7, CH-3''', CH-5'''), 6.59-6.50 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.02-3.85 (m, 3H, CH-4, CH_2-5'), 2.79-2.49 (m, 6H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3'), 2.35 y 2.32 (2 s, 3H, N*CH_3*), 1.73-1.38 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.34 y 1.11 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$). 154.2 (C-4'''), 149.2 (C-6), 148.2 y 147.9 (C-8a, dias.1 y dias.2), 139.6 y 139.4 (C-1''', dias.1 y dias.2), 133.6 (CH-6'''), 132.1 (C-2'''), 130.1 (2C, CH-2''', CH-6''', dias.1 y dias.2), 129.6 (C-3'''), 126.6 (2C, CH-4''', CH-5'''), 123.1 (C-4a), 123.0 (q, J_{CF}= 265.9 Hz, CF_3), 117.9 (CH-5), 115.9 (CH-8), 115.3 (2C, CH-3''', CH-5'''), 113.9 y 113.8 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.8 (C-2), 56.7 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.5 (CH_2-α), 51.1 y 50.8 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 49.5 y 49.2 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 37.1 (N*CH_3*), 33.6 (CH_2-β), 33.3 (CH_2-1'), 28.8 y 28.1 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.0 y 23.8 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{35}ClF_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 563.2283, encontrado: 563.2300.

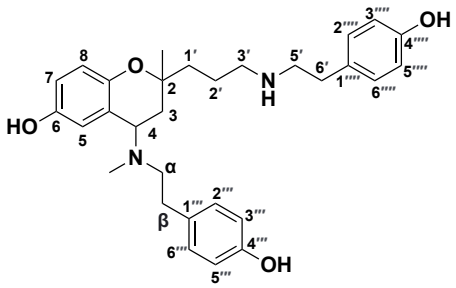


2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((p-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(37b)*** (48%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.14 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.95-6.86 (m, 2H, CH-2''', CH-6'''), 6.85-6.78 (m, 1H, CH-7), 6.78-6.65 (m, 3H, CH-3''', CH5'''), 6.65-6.46 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.30-4.18 (m, 1H, CH-6'), 3.94-3.72 (m, 1H, CH-4), 3.33-3.15 (m, 2H, CH_2-5'), 2.76-2.45 (m, 6H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3'), 2.25 y 2.20 (2 s, 3H, N*CH_3*), 1.73-1.35 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.26 y 1.03 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.5 y 154.5 (C-4''', dias.1 y dias.2), 149.6 y 149.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.9 y 147.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 142.4 y 142.1 (2C, C-*Ph*), 131.8 y 131.7 (C-1''', dias.1 y dias.2), 130.0 (2C, CH-2''', CH-6'''), 128.8, 128.0 y 126.8 (10C, CH-*Ph*), 123.3 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.9 (CH-8), 115.6 (2C, CH-3''', CH-5'''), 114.0 y 113.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.7 (C-2), 69.8 (O*CH_2*Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 56.5 y 55.9 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.7 (CH_2-α), 53.9 y 53.6 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 50.7 y 50.6 (CH-6', dias.1 y dias.2), 49.7 y 49.5 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 37.0 (N*CH_3*), 33.9 y 33.8 (CH_2-β), 33.2 (CH_2-1'), 28.5 y 28.1 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.0 y 22.1 (CH_3-2, dias.1 y

dias.2), 23.4 y 23.2 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{36}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 551.3268, encontrado: 551.3284.

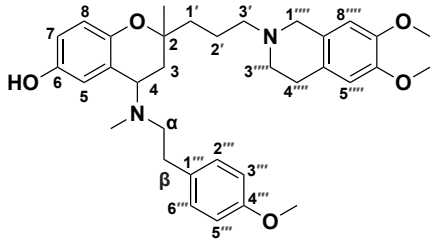


2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[N-((p-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(37c)*** (44%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03-6.92 (m, 2H, CH-2''', CH-6'''), 6.78-6.64 (m, 3H, CH-7, CH-3''', CH-5'''), 6.56-6.49 (m, 2H, CH-5, CH-8), 3.85-3.77 (m, 1H, CH-4), 2.78-2.47 (m, 8H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3', CH_2-5'), 2.47-2.35 (m, 6H, CH_2-6', CH_2-2'''', CH_2-6''''), 2.15 (ds, 3H, N*CH_3*), 1.63-1.30 (m, 12H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2', CH_2-3'''', CH_2-4'''', CH_2-5''''), 1.26 y 1.02 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154.9 (C-4'''), 149.8 y 149.7 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.7 y 147.5 (C-8a, dias.1 y dias.2), 131.9 y 131.7 (C-1''', dias.1 y dias.2), 130.0 (2C, CH-2''', CH-6'''), 124.0 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.7 (CH-8), 115.5 (2C, CH-3''', CH-5'''), 114.1 y 113.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 76.7 (C-2), 58.0 y 57.9 (CH_2-6', dias.1 y dias.2), 56.2 y 55.3 (CH-4, dias.1 y dias.2), 54.7 (2C, CH_2-2'''', CH_2-6''''), 54.5 (CH_2-α), 49.9 (CH_2-3'), 45.9 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 36.6 (N*CH_3*), 34.2 y 33.9 (CH_2-β, dias.1 y dias.2), 33.4 (CH_2-1'), 28.4 y 28.1 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 25.5 y 25.4 (2C, CH_2-3'''', CH_2-5'''', dias.1 y dias.2), 24.2 y 24.1 (CH_2-4'''', dias.1 y dias.2), 23.8 y 23.4 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{29}H_{44}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 482.3377, encontrado: 482.3391.



2-[N-(p-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[N-((p-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(37d)*** (34%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04-6.86 (m, 4H, CH-2''',

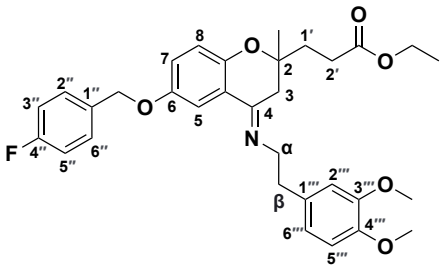
CH-6''', CH-2'''', CH-6''''), 6.85-6.79 (m, 1H, CH-7), 6.75-6.63 (m, 4H, CH-3''', CH-5''', CH-3'''', CH-5''''), 6.60-6.44 (m, 2H, CH-5, CH-8), 3.93-3.75 (m, 1H, CH-4), 2.87-2.41 (m, 10H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3', CH_2-4', CH_2-5'), 2.23 y 2.20 (2 s, 3H, N*CH_3*), 1.71-1.35 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.25 y 1.05 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2 y 155.1 (C-4'''', dias.1 y dias.2), 154.7 (C-4'''), 150.0 y 149.9 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.5 y 147.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 131.3 (2C, C-1''', C-1''''), 129.6 y 129.5 (4C, CH-2''', CH-6''', CH-2'''', CH-6''''), 123.4 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.5 (CH-8), 115.3 y 115.1 (4C, CH-2''', CH-6''', CH-2'''', CH-6''''), 113.5 y 113.3 (CH-7, dias.1 y dias.2), 55.6 (CH-4), 54.8 (CH_2-α), 50.0 (d, J_{CF}= 24.2 Hz, CH_2-5'), 49.0 (CH_2-3'), 37.6 (N*CH_3*), 33.9 (2C, CH_2-6', CH_2-β), 32.8 (CH_2-1'), 28.6 y 27.7 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 26.8 y 21.8 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 22.7 (CH_2-2'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{30}H_{39}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 491.2904, encontrado: 491.2894.



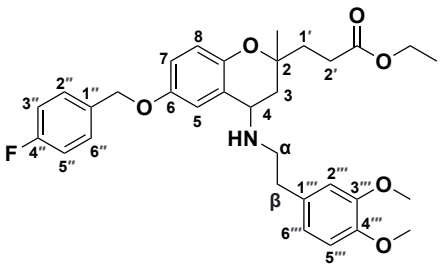
Síntesis de 2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((p-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(37e)*** (41%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07-6.90 (m, 3H, CH-7, CH-2''', CH-6'''), 6.77-6.68 (m, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.62-6.39 (m, 4H, CH-5, CH-8, CH-5'''', CH-8''''), 4.13-4.07 (m, 1H, CH-4), 3.80-3.65 (m, 9H, 3xO*CH_3*), 2.95-2.45 (m, 10H, CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3', CH_2-3'''', CH_2-4''''), 2.34 (s, 3H, N*CH_3*), 1.98-1.56 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.31 y 1.08 (2 s, 3H, CH_3-2). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 157.9 (C-4''', dias.1 y dias.2), 150.6 y 150.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 147.4 y 147.1 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.9 y 147.5 (C-6'''' y C-7''''), 130.9 (C-1''', dias.1 y dias.2), 129.5 (2C, CH-2''', CH-6'''), 128.5 y 128.4 (2C, C-4a'''' y C-8a''''), 124.7 y 124.6 (C-4a, dias.1 y dias.2), 118.1 (CH-5), 116.4 (CH-8), 113.8 (2C, CH-3''', CH-5'''), 113.2 y 112.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 111.1 y 109.2 (2C, CH-5'''' y CH-8''''), 76.3 y 76.1 (C-2, dias.1 y dias.2), 57.1 y 56.9 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 56.2 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.7-54.3 (5C, 3xO*CH_3*, CH_2-α, CH_2-1''''), 50.2 y 50.1 (CH_2-3'''', dias.1 y dias.2), 37.0 (N*CH_3*), 32.9 (CH_2-β), 32.6 (CH_2-1'), 29.4 y 28.1 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 26.6 (CH_2-4'''), 26.6 y 21.6 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 20.2 y 19.8 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{34}H_{45}N_2O_5$ $[M+H]^+$ 561.3349, encontrado: 561.3353.

Serie D (3,4-dimetoxifenetilamina)

Véase Capítulo II; sección II.5.2.2 Síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina: "*Serie A (2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina)***"** *(página 76)* **para un resumen de la metodología usada en esta sección.**

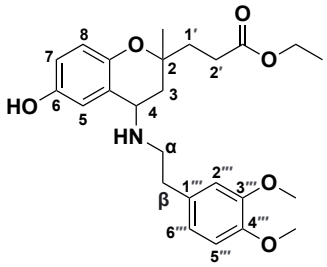


*Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)-imino)]-2-metilbenzopirano **(16)*** (75%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H, CH-5), 7.45-7.35 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.11-7.01 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.94 (dd, *J*= 8.9, 3.1 Hz, 1H, CH-7), 6.80-6.74 (m, 3H, CH-2"', CH-5"', CH-6"'), 6.76 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, CH-8), 5.00 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.10 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 3.84 y 3.79 (2 s, 6H, 2xO*CH*$_3$), 3.72 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH_2-α), 2.99 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH_2-β), 2.52-2.35 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-2'), 2.11-1.98 y 1.91-1.78 (2s, 2H, CH_2-1'), 1.27-1.19 (m, 6H, CO_2CH_2*CH*$_3$, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (*C*$O_2CH_2CH_3$), 162.3 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4"), 158.4 (C-4), 152.7 (C-6), 149.9 (C-3"'), 148.6 (C-8a), 147.3 (C-4"'), 132.9 (2C, C-1", C-1"'), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 125.8 (C-4a), 121.7 (CH-7), 120.7 (CH-6"'), 118.7 (CH-8), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 112.4 y 111.1 (2C, CH-2"', CH-5"'), 108.6 (CH-5), 76.6 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.4 (CO_2*C*H_2CH_3), 55.8 y 55.7 (2C, 2xOCH_3), 52.8 (CH_2-α), 36.9 (CH_2-β), 36.0 (CH_2-3), 34.0 (CH_2-1'), 28.6 (CH_2-2'), 23.5 (CH_3-2), 14.1 (CO_2CH_2*CH*$_3$). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{32}H_{37}FNO_6$ $[M+H]^+$ 550.2599, encontrado: 550.2588.



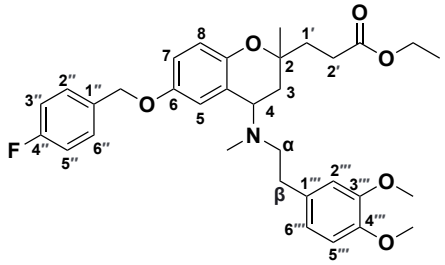
*Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopirano **(38)*** (80%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.38 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.13-7-00 (m, 3H, CH-3", CH-5", CH-7), 6.85-6.78 (m, 3H, CH-2"', CH-

5''', CH-6'''), 6.78-6.69 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.91 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.21-4.06 (m, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 3.97-3.91 (m, 1H, CH-4), 3.89 y 3.84 (2 s, 6H, 2xOCH_3), 3.05-2.74 (m, 4H, CH_2-α, CH_2-β), 2.56-2.38 (m, 2H, CH_2-2'), 2.12-2.01 y 1.84-1.60 (2 m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.37 y 1.24 (2 s, 3H, CH_3-2), 1.28 (m, 3H, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4 y 173.2 (*C*$O_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 162.2 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4''), 152.3 y 152.2 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.7 (C-3'''), 147.7 y 147.5 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.3 (C-4'''), 133.0 (d, J_{CF}= 3.1 Hz, C-1''), 132.4 (C-1''', dias.1 y dias.2), 129.1 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 124.7 (C-4a, dias.1 y dias.2), 120.4 (CH-6'''), 117.6 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.3 (CH-8), 115.2 (d, J_{CF}= 21.3 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 112.9 y 112.6 (CH-7, dias.1 y dias.2), 111.8 y 111.1 (2C, CH-2''', CH-5'''), 75.7 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.6 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 60.2 (CO_2*C*H_2CH_3, dias.1 y dias.2), 55.6 (2C, 2xOCH_3), 49.7 y 49.5 (CH-4, dias.1 y dias.2), 46.9 (CH_2-α, dias.1 y dias.2), 38.6 y 37.4 (CH_2-1', dias.1 y dias.2), 36.2 (CH_2-β, dias.1 y dias.2), 31.7 (CH_2-3), 28.6 y 28.5 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.1 y 22.6 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.0 y 13.9 (CO_2CH_2*CH*$_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{32}H_{39}FNO_6$ $[M+H]^+$ 552.2756, encontrado: 552.2754.

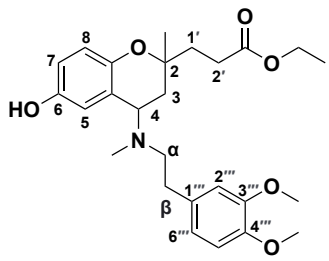


Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzo-piran-6-ol ***(39)*** (65%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.81-6.69 (m, 4H, CH-7, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 6.63-6.59 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.17-4.03 (m, 2H, CO_2*CH*$_2$$CH_3$), 3.95-3.88 (m, 1H, CH-4), 3.85 (s, 6H, 2xO*CH*$_3$), 2.91-2.71 (m, 4H, CH_2-α, CH_2-β), 2.51-2.31 (m, 2H, CH_2-2'), 2.10-1.92 y 1.75-1.61 (2 m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.31 y 1.17 (ds, 3H, CH_3-2), 1.28-1.20 (m, 3H, CO_2CH_2*CH*$_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8 y 173.6 (*C*$O_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 149.6 y 149.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.9 (C-3'''), 147.6 (C-4'''), 147.3 y 147.0 (C-8a, dias.1 y dias.2), 132.2 (C-1'''), 124.0 (C-4a), 120.8 (CH-6'''), 118.1 (CH-5), 116.1 y 116.0 (CH-8, dias.1 y dias.2), 113.4 y 113.1 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.2 y 111.3 (2C, CH-2''', CH-5'''), 75.7 (C-2, dias.1 y dias.2), 60.5 (CO_2*C*H_2CH_3, dias.1 y dias.2), 55.9 (2C, 2xO*CH*$_3$), 49.8 y 49.5 (CH-4, dias.1 y dias.2), 46.7 (CH_2-α), 38.4 y 37.3 (CH_2-1', dias.1 y dias.2), 35.9 (CH_2-β, dias.1 y dias.2), 31.5 (CH_2-3), 28.8 y 28.6 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.4 y 22.6 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.2 y 14.1 (CO_2CH_2*CH*$_3$,

dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{25}H_{34}NO_6$ $[M+H]^+$ 444.2381, encontrado: 444.2393.

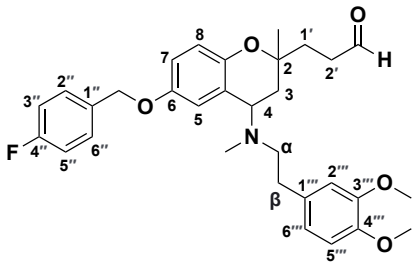


Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metil-amino)]-2-metilbenzopirano ***(40)*** (87%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.35 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.17-7.12 (m, 1H, CH-7), 7.08-7.01 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.77-6.63 (m, 5H, CH-5, CH-8, CH-2"', CH-5"', CH-6"'), 4.88 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 4.17-4.05 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 4.02-3.94 (m, 1H, CH-4), 3.85 y 3.80 (2 s, 6H, 2xOCH_3), 2.78-2.62 (m, 4H, CH_2-α, CH_2-β), 2.55-2.46 y 2.41-2.32 (2 m, 2H, CH_2-2'), 2.25 (s, 3H, NCH_3), 2.06-1.95 y 1.77-1.65 (2 m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.34 y 1.18 (2 s, 3H, CH_3-2), 1.28-1.19 (m, 3H, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 y 173.4 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 152.6 y 152.4 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.7 (C-3"'), 148.6 y 148.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.3 (C-4"'), 133.2 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1"), 133.2 (C-1"'), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 123.9 (C-4a), 120.6 (CH-6"'), 117.8 (CH-5), 115.8 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.2 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.2 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.1 y 111.1 (2C, CH-2"', CH-5"'), 76.0 y 75.9 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (OCH_2Ph-*p*-F), 60.4 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2), 56.4 y 55.9 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.8 (2C, 2xOCH_3), 55.2 (CH_2-α), 37.8 (CH_2-1'), 36.8 (NCH_3), 34.9 (CH_2-β), 30.8 (CH_2-3), 28.8 y 28.6 (CH_2-2', dias.1 y dias.2), 26.8 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 14.2 y 14.1 ($CO_2CH_2CH_3$, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{33}H_{41}FNO_6$ $[M+H]^+$ 566.2912, encontrado: 566.2915.



Síntesis de 2-(Etilpropanoato)-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzo-piran-6-ol ***(41)*** (41%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84-6.69 (m, 4H, CH-7, CH-2"', CH-5"', CH-6"'), 6.62-6.56 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.18-4.02 (m, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.99-

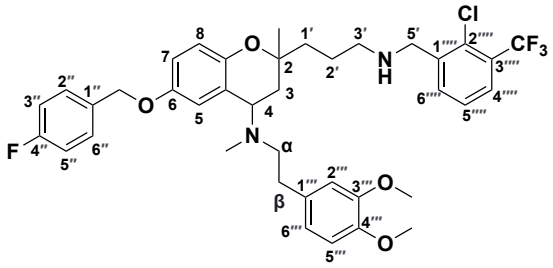
3.89 (m, 1H, CH-4), 3.87 (s, 6H, 2xOCH$_3$), 2.78-2.57 (m, 4H, CH$_2$-α, CH$_2$-β), 2.55-2.44 (m, 2H, CH$_2$-2'), 2.33 (s, 3H, NCH$_3$), 2.03-1.90 y 1.78-1.60 (2 m, 4H, CH$_2$-3, CH$_2$-1'), 1.33 y 1.15 (2 s, 3H, CH$_3$-2), 1.29-1.18 (m, 3H, CO$_2$CH$_2$*CH$_3$*). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 173.9 y 173.5 (*C*O$_2$CH$_2$CH$_3$, dias.1 y dias.2), 149.3 y 149.2 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.7 (C-3'''), 148.2 y 147.9 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.4 (C-4'''), 133.3 (C-1'''), 123.7 (C-4a), 121.0 (CH-6'''), 117.8 (CH-5), 115.5 (CH-8), 114.1 y 113.9 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.8 y 111.2 (2C, CH-2''', CH-5'''), 76.0 y 75.8 (C-2, dias.1 y dias.2), 60.5 (CO$_2$*C*H$_2$CH$_3$, dias.1 y dias.2), 56.6 y 56.0 (CH-4, dias.1 y dias.2), 56.0 (2C, 2xO*CH$_3$*), 54.6 (CH$_2$-α), 37.9 (CH$_2$-1'), 37.2 (N*CH$_3$*), 34.5 (CH$_2$-β), 30.8 (CH$_2$-3), 28.9 y 28.7 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2), 26.9 y 22.2 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 14.3 y 14.2 (CO$_2$CH$_2$*CH$_3$*, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para C$_{26}$H$_{36}$NO$_6$ [M+H]$^+$ 458.2537, encontrado: 458.2553.



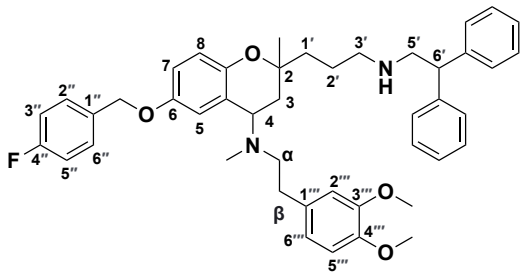
*Síntesis de 6-(p-Fluorobenciloxi)-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(42)*** (59%). RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl$_3$) δ 9.83 y 9.70 (2 t, *J*= 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.45-7.36 (m, 2H, CH-2'', CH-6''), 7.21-7.16 (m, 1H, CH-7), 7.10-7.00 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.81-6.65 (m, 5H, CH-5, CH-8, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 4.89 (s, 2H, O*CH$_2$*Ph-*p*-F), 4.08-3.95 (m, 1H, CH-4), 3.86 y 3.81 (2 s, 6H, 2xOCH$_3$), 2.82-2.61 (m, 5H, CH$_2$-α, CH$_2$-β, CH-2'a), 2.57-2.48 (m, 1H, CH-2'b), 2.28 (s, 3H, NCH$_3$), 2.10-1.98 y 1.82-1.61 (2 m, 4H, CH$_2$-3, CH$_2$-1'), 1.35 y 1.20 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 202.1 y 201.8 (CHO, dias.1 y dias.2), 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4''), 152.6 y 152.5 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.7 (C-3'''), 148.4 y 148.1 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.2 (C-4'''), 133.1 (d, J_{CF}= 5.6 Hz, C-1''), 133.0 (C-1'''), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 123.8 (C-4a), 120.5 (CH-6'''), 117.7 (CH-5), 115.9 y 115.8 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.2 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.0 y 111.0 (2C, CH-2''', CH-5'''), 75.9 y 75.8 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (O*CH$_2$*Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 56.4 y 55.9 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.7 (2C, 2xO*CH$_3$*), 55.1 (CH$_2$-α), 38.5 y 38.2 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2), 36.8 (N*CH$_3$*), 35.0 (CH$_2$-1'), 34.8 (CH$_2$-β), 29.4

(CH_2-3), 26.8 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{32}H_{41}FNO_6$ $[M+CH_3OH+H]^+$ 554.2912, encontrado: 554.2917.

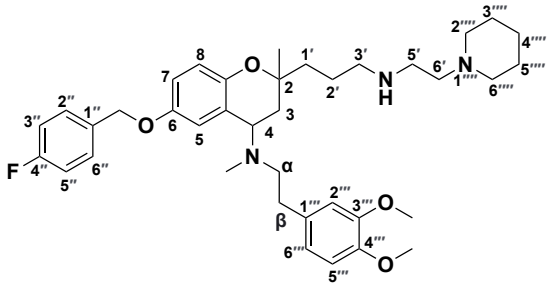
Procedimiento general para la síntesis de benzopiranos 2,4-dialquilamina (43a-43e).



6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(43a)*** (81%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67-7.49 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.44-7.27 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.19-7.14 (m, 1H, CH-7), 7.12-6.95 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.80-6.58 (m, 5H, CH-5, CH-8, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 4.88 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.01-3.85 (m, 3H, CH-4, CH_2-5'), 3.84 y 3.79 (2 s, 6H, 2xO*CH*$_3$), 2.80-2.53 (m, 6H, CH_2-3', CH_2-α, CH_2-β), 2.26 (s, 3H, NCH_3), 1.90-1.53 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.38 y 1.18 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.7 Hz, C-4''), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 y 148.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 148.7 (C-3'''), 147.2 (C-4'''), 140.2 y 140.1 (2C, C-1'''', dias.1 y dias.2), 133.6-133.2 (3C, C-1'', C-1''', CH-6''''), 131.5 (C-2''''), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 128.7 (d, J_{CF}= 30.7 Hz, C-3''''), 126.5 (CH-5''''), 126.3 (q, J_{CF}= 5.5 Hz, CH-4''''), 124.0 y 123.9 (C-4a, dias.1 y dias.2), 123.0 (d, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 120.5 (CH-6'''), 117.7 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.7 (CH-8), 115.2 (J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.1 y 111.0 (2C, CH-2''', CH-5'''), 76.7 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.8 (2C, 2xO*CH*$_3$), 55.2 (CH_2-α), 51.1 y 50.9 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 49.7 y 49.4 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.8 (N*CH*$_3$), 34.9 (CH_2-β, dias.1 y dias.2), 33.5 (CH_2-1'), 28.5 y 27.7 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.3 y 23.9 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{39}H_{44}ClF_4N_2O_4$ $[M+H]^+$ 715.2920, encontrado: 715.2908.

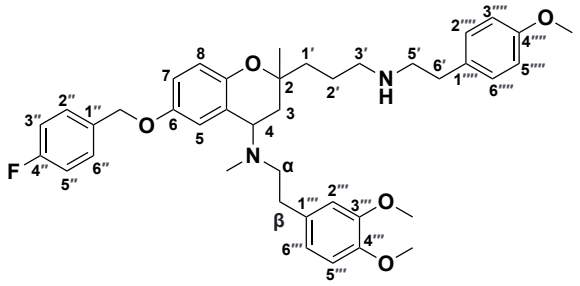


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)-metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(43b)*** (74%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.36 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.35-7.13 (m, 11H, CH-7, 2x*Ph*), 7.11-6.99 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.81-6.65 (m, 5H, CH-5, CH-8, CH-2'", CH-5'", CH-6'"), 4.90 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.25 y 4.17 (2 t, *J*= 7.6 Hz, 1H, CH-6'), 4.03-3.90 (m, 1H, CH-4), 3.86 y 3.81 (2 s, 6H, 2xO*CH*$_3$), 3.30 y 3.18 (2 d, *J*= 7.6 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.83-2.55 (m, 6H, CH_2-3', CH_2-α, CH_2-β), 2.26 (s, 3H, NCH_3), 1.86-1.49 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.36 y 1.16 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.7 Hz, C-4"), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 (C-3'"), 148.8 y 148.6 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.2 (C-4'"), 142.7 (2C, C-*Ph*), 133.3 (d, J_{CF}= 2.2 Hz, C-1"), 133.2 (C-1'"), 129.3 (d, J_{CF}= 8.2 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 128.6, 127.9 y 126.5 (10C, CH-*Ph*), 124.0 (C-4a, dias.1 y dias.2), 120.5 (CH-6'", dias.1 y dias.2), 117.7 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.7 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.5 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.1 y 111.0 (2C, CH-2'", CH-5'"), 76.9 y 76.7 (C-2, dias.1 y dias.2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F, dias.1 y dias.2), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.7 (2C, 2xO*CH*$_3$), 55.2 (CH_2-α), 54.4 y 54.1 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 51.1 (CH-6'), 50.1 y 49.8 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 36.8 (N*CH*$_3$), 34.9 (CH_2-β), 33.4 (CH_2-1'), 28.4 y 27.6 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.0 y 23.8 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{45}H_{52}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 703.3906, encontrado: 703.3888.



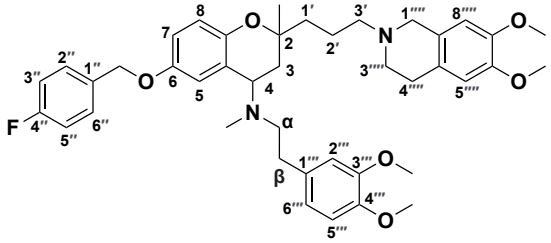
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(43c)*** (78%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.34 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.18-7.13 (m, 1H, CH-7), 7.08-7.00 (m, 2H,

CH-3", C-5"), 6.78-6.62 (m, 5H, CH-5, CH-8, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 4.87 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.02-3.89 (m, 1H, CH-4), 3.83 y 3.79 (2 s, 6H, 2xO*CH*$_3$), 3.09-2.58 (m, 14H, CH$_2$-α, CH$_2$-β, CH$_2$-3', CH$_2$-5', CH$_2$-6', CH$_2$-2''', CH$_2$-6'''), 2.25 (s, 3H, NCH$_3$), 1.99-1.40 (m, 12H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2', CH$_2$-3''', CH$_2$-4''', CH$_2$-5'''), 1.37 y 1.17 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.7 Hz, C-4"), 152.6 (C-6), 148.7 (C-3''', dias.1 y dias.2), 148.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.3 (C-4'''), 133.1 (2C, C-1", C-1'''), 129.4 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 123.9 (C-4a), 120.6 (CH-6'''), 117.7 (CH-5, dias.1 y dias.2), 115.9 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 113.2 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.1 y 111.1 (2C, CH-2''', CH-5'''), 77.2 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 56.4 y 56.1 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.8 (2C, 2xO*CH*$_3$), 55.0 (CH$_2$-6') 54.7 (CH$_2$-α), 54.3 y 54.2 (2C, CH$_2$-2''', CH$_2$-6''', dias.1 y dias.2), 48.6 y 48.2 (CH$_2$-3', dias.1 y dias.2), 44.0 (CH$_2$-5'), 36.8 (N*CH*$_3$), 34.9 (CH$_2$-β), 33.1 (CH$_2$-1'), 28.0 (CH$_2$-3), 27.0 y 22.0 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 25.1 y 24.8 (CH$_2$-3''', CH$_2$-5''', dias.1 y dias.2), 23.4 y 23.3 (CH$_2$-4''', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{38}H_{53}FN_3O_4$ $[M+H]^+$ 634.4015, encontrado: 634.4003.



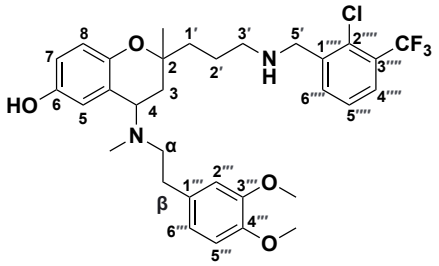
6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(p-metoxifenetilpropanamina)]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(43d)*** (73%). RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl$_3$) δ 7.42-7.33 (m, 2H, CH-2", C-6"), 7.16-6.99 (m, 5H, CH-7, CH-3", CH-5", CH-2"", CH-6""), 6.84-6.76 (m, 2H, CH-3"", CH-5""), 6.75-6.60 (m, 5H, CH-5, CH-8, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 4.86 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.00-3.87 (m, 1H, CH-4), 3.84, 3.78 y 3.75 (3 s, 9H, 3xO*CH*$_3$), 3.09-2.86 (m, 4H, CH$_2$-5', CH$_2$-6'), 2.84-2.58 (m, 6H, CH$_2$-3', CH$_2$-α, CH$_2$-β), 2.24 y 2.21 (2 s, 3H, NCH$_3$), 1.95-1.53 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.32 y 1.13 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl$_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.8 Hz, C-4"), 158.5 y 158.4 (C-4"", dias.1 y dias.2), 152.5 y 152.4 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.7 (C-3'''), 148.4 y 148.3 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.2 (C-4'''), 133.1 (2C, C-1", C-1'''), 129.6 (2C, CH-2"", CH-6""), 129.4 (d, J_{CF}= 8.3 Hz, 2C, CH-2", CH-6"), 123.8 (C-4a), 120.6 (CH-6'''), 117.8 (CH-5), 115.9 y 115.7 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.4 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3", CH-5"), 114.1 (2C, CH-3"", CH-5""), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.1 y 111.0 (2C,

CH-2''', CH-5'''), 76.3 (C-2), 69.8 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 56.4 y 56.0 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.8 (3C, 3xO*CH*$_3$), 55.2 (CH$_2$-α), 49.3 (CH$_2$-5', dias.1 y dias.2), 48.1 (CH$_2$-3', dias.1 y dias.2), 37.0 (N*CH*$_3$), 34.8 (CH$_2$-β), 32.9 (CH$_2$-1'), 32.3 y 32.2 (CH$_2$-6', dias.1 y dias.2), 29.0 y 27.9 (CH$_2$-3, dias.1 y dias.2), 26.8 y 21.9 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 21.3 y 20.7 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{40}H_{50}FN_2O_5$ $[M+H]^+$ 657.3698, encontrado: 657.3685.

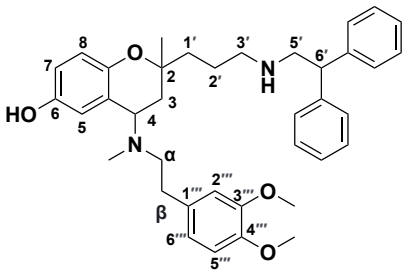


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano ***(43e)*** (76%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.29 (m, 2H, CH-2'', CH-6''), 7.19-7.11 (m, 1H, CH-7), 7.09-6.97 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.80-6.62 (m, 5H, CH-5, CH-8, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 6.59-6.46 (m, 2H, CH-6'''', CH-7''''), 4.88 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.02-3.91 (m, 1H, CH-4), 3.90-3.78 (m, 12H, 4xO*CH*$_3$), 3.68-3.53 (m, 2H, CH$_2$-1''''), 2.86-2.58 (m, 10H, CH$_2$-3', CH$_2$-α, CH$_2$-β, CH$_2$-3'''', CH$_2$-4''''), 2.25 (s, 3H, N*CH*$_3$), 1.92-1.57 (m, 6H, CH$_2$-3, CH$_2$-1', CH$_2$-2'), 1.38 y 1.18 (2 s, 3H, CH$_3$-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4''), 152.4 y 152.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.8 (C-3'''), 148.7 (C-8a), 147.7 y 147.6 (C-6'''' y C-7''''), 147.2 (C-4'''), 133.1 (2C, C-1'', C-1'''), 129.3 (d, J_{CF}= 8.1 Hz, 2C, CH-2'', CH-6''), 125.7 (2C, C-4a'''' y C-8a''''), 123.9 (C-4a), 120.5 (CH-6'''), 117.7 (CH-5), 115.8 y 115.7 (CH-8, dias.1 y dias.2), 115.3 (d, J_{CF}= 21.4 Hz, 2C, CH-3'', CH-5''), 113.1 y 113.0 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.1 y 111.1 (2C, CH-2''', CH-5'''), 111.2 y 109.4 (2C, CH-5'''', CH-8''''), 76.6 (C-2), 69.9 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 57.9 y 57.7 (CH$_2$-3', dias.1 y dias.2), 56.4 y 56.0 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.8 (4C, 4xO*CH*$_3$), 55.1 (2C, CH$_2$-α, CH$_2$-1''''), 50.6 y 50.4 (CH$_2$-3'''', dias.1 y dias.2), 36.9 (N*CH*$_3$), 34.8 (CH$_2$-β), 33.5 (CH$_2$-1'), 29.2 y 28.7 (CH$_2$-3, dias.1 y dias.2), 27.9 (CH$_2$-4''''), 27.1 y 22.3 (CH$_3$-2, dias.1 y dias.2), 21.1 y 20.7 (CH$_2$-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{42}H_{52}FN_2O_6$ $[M+H]^+$ 699.3792, encontrado: 699.3789.

Procedimiento general para la desprotección del fenol de benzopiranos 2,4-dialquilamina (44a-44e).

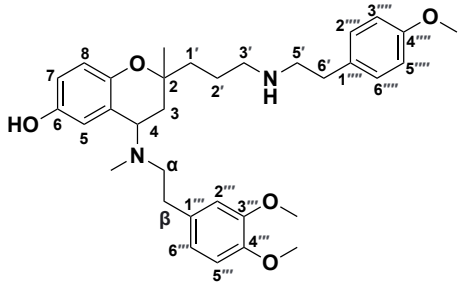


2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(44a)*** (43%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.46 (m, 2H, CH-5'''', CH-6''''), 7.36-7.30 (m, 1H, CH-4''''), 6.84-6.64 (m, 4H, CH-7, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 6.63-6.53 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.03-3.7 (m, 9H, CH-4, CH_2-5', 2xOCH_3), 2.80-2.49 (m, 6H, CH_2-3', CH_2-α, CH_2-β), 2.30 (s, 3H, NCH_3), 1.75-1.44 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.36 y 1.14 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.2 (C-6), 148.6 (C-3'''), 148.3 y 148.0 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.3 (C-4'''), 140.1 y 139.9 (C-1'''', dias.1 y dias.2), 133.3 (CH-6''''), 128.6 (C-3''''), 126.5 (CH-5''''), 126.3 (CH-4''''), 123.7 (C-4a), 123.2 (d, J_{CF}= 273.3 Hz, CF_3), 120.9 (CH-6'''), 117.8 (CH-5), 115.6 (CH-8), 113.9 y 113.8 (CH-7, dias.1 y dias.2), 112.7 y 111.1 (2C, CH-2''', CH-5'''), 76.8 (C-2), 56.5 (CH-4), 56.0 y 55.9 (2C, 2xOCH_3), 54.6 (CH_2-α), 51.1 y 50.9 (CH_2-5', dias.1 y dias.2), 49.7 y 49.4 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 37.2 (NCH_3), 34.4 (CH_2-β), 33.4 (CH_2-1'), 28.7 y 27.9 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.2 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 24.2 y 23.9 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{32}H_{39}ClF_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ 607.2545, encontrado: 607.2562.

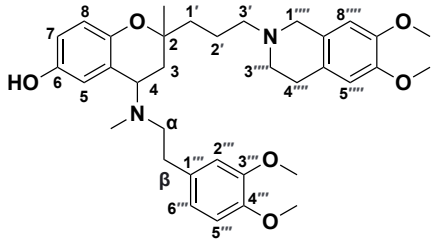


2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(44b)*** (39%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24-7.09 (m, 10H, 2x*Ph*), 6.81-6.75 (m, 1H, CH-7), 6.75-6.58 (m, 3H, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 6.56-6.43 (m, 2H, CH-5, CH-8), 4.24 y 4.15 (2 t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-6'), 3.92-3.82 (m, 1H, CH-4), 3.75 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.25 y 3.13 (2 d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.75-2.41 (m, 6H, CH_2-3', CH_2-

α, CH_2-β), 2.23 y 2.21 (2 s, 3H, NCH_3), 1.73-1.33 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.23 y 1.01 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.6 (C-6), 148.7 (C-3'''), 147.9 y 147.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.3 (C-4'''), 142.3 (2C, C-*Ph*), 133.0 (C-1'''), 128.7, 128.0 y 126.7 (10C, CH-*Ph*), 123.3 (C-4a), 120.9 (CH-6'''), 117.8 (CH-5), 115.7 (CH-8), 113.8 (CH-7), 112.6 y 111.1 (2C, CH-2''', CH-5'''), 77.2 (C-2), 56.4 y 56.3 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.9 (2C, 2xO*CH₃*), 54.9 (CH_2-α), 53.8 (CH_2-5'), 50.4 (CH-6'), 49.7 (CH_2-3'), 37.1 (N*CH₃*), 34.4 (CH_2-β), 33.2 (CH_2-1'), 28.7 (CH_2-3), 27.1 y 22.1 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 23.6 y 23.1 (CH_2-2', dias.1 y dias.2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{38}H_{47}N_2O_4$ $[M+H]^+$ 595.3530, encontrado: 595.3556.



2-[N-(p-Metoxifenetilpropanamina)]-4-[N-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(44d)*** (43%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16-703 (m, 2H, CH-2'''', CH-6''''), 6.87-6.52 (m, 6H, CH7, CH-2''', CH-5''', CH-6''', CH-3'''', CH-5''''), 6.62-6.51 (m, 2H, CH-5, CH-8), 3.94-3.72 (m, 10H, CH-4, 3xO*CH₃*), 2.93-2.46 (m, 10H, CH_2-3', CH_2-5', CH_2-6', CH_2-α, CH_2-β), 2.27 y 2.24 (2 s, 3H, N*CH₃*), 1.74-1.42 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.32 y 1.11 (2s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 158.2 (C-4''''), 149.7 y 149.3 (C-6, dias.1 y dias.2), 148.6 (C-3'''), 148.0 y 147.7 (C-8a, dias.1 y dias.2), 147.3 (C-4'''), 133.4 (C-1'''), 129.7 (2C, CH-2'''', CH-6''''), 123.9 (C-4a), 120.9 y 120.8 (CH-6''', dias.1 y dias.2), 117.7 (CH-5), 115.4 (CH-8), 114.0 (2C, CH-3'''', CH-5''''), 113.9 (CH-7), 112.6 y 111.1 (2C, CH-2''', CH-5'''), 76.7 (C-2), 56.5 y 56.2(CH-4, dias.1 y dias.2), 56.0, 55.9 y 55.2 (3C, 3xO*CH₃*), 54.7 (CH_2-α), 50.7 (CH_2-5'), 49.5 (CH_2-3'), 37.1 (N*CH₃*), 34.6 y 34.3 (CH_2-β, dias. 1 y dias.2), 33.3 (CH_2-1'), 32.2 y 31.9 (CH_2-6', dias.1 y dias.2), 28.6 y 27.8 (CH_2-3, dias.1 y dias.2), 27.1 y 22.2 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 23.4 y 23.0 (CH_2-2', dias.1 y dias.2).HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{33}H_{45}N_2O_5$ $[M+H]^+$ 549.3323, encontrado: 549.3327.



2-[N-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[N-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol ***(44e)*** (38%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.83-6.68 (m, 4H, CH-7, CH-2''', CH-5''', CH-6'''), 6.63-6.45 (m, 4H, CH-5, CH-8, CH-5'''', CH-8''''), 3.95-3.86 (m, 1H, CH-4), 3.87-3.74 (m, 12H, 4xO*CH₃*), 3.56-3.43 (m, 2H, CH_2-1''''), 2.86-2.38 (m, 10H, CH_2-3', CH_2-α, CH_2-β, CH_2-3'''', CH_2-4''''), 2.31 y 2.29 (2 s, 3H, N*CH₃*), 1.90-1.48 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-2'), 1.37 y 1.16 (2 s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 149.5 (C-6), 148.6 (C-3'''), 147.9 (C-8a), 147.5 y 147.3 (C-6'''' y C-7''''), 147.2 (C-4'''), 133.4 (C-1'''), 126.4 y 126.0 (2C, C-4a'''' y C-8a''''), 124.0 (C-4a), 120.9 (CH-6'''), 117.7 (CH-5), 115.5 y 115.4 (CH-8, dias.1 y dias.2), 113.9 (CH-7), 112.7 y 111.1 (2C, CH-2''', CH-5'''), 111.3 y 109.5 (2C, CH-5'''', CH-8''''), 76.8 (C-2), 58.6 y 58.1 (CH_2-3', dias.1 y dias.2), 56.6 y 56.2 (CH-4, dias.1 y dias.2), 55.9 (4C, 4xO*CH₃*), 55.7 (CH_2-1''''), 54.7 (CH_2-α), 50.8 (CH_2-3''''), 37.2 (N*CH₃*), 34.7 (CH_2-β), 33.6 (CH_2-1'), 28.6 (CH_2-4''''), 28.2 (CH_2-3), 27.2 y 22.3 (CH_3-2, dias.1 y dias.2), 21.50 (CH_2-2'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{35}H_{47}N_2O_6$ $[M+H]^+$ 591.3429, encontrado: 591.3451.

II.5.3 Estudios *in-vitro*

Ensayo de unión por competición a radioligando para receptor D_2 humano:

Los experimentos de unión por competición en receptores D_2 se llevaron a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. En cada pocillo, se incubaron 20 µg de membranas de la línea celular CHO-D_2#S20 preparadas previamente (Lot: A005/04-06-2020, concentración de proteína=4322 µg/mL); el radioligando Espiperona-[^{3}H] (54.3 C_i/mmol, 1 mC_i/mL, Perkin Elmer NET1187250UC); los compuestos a estudiar o el compuesto usado como estándar. Las uniones no específicas se determinaron en presencia de sulpirida a una concentración de 10 µM (S8010, Sigma Aldrich). La mezcla de reacción (V_t: 250 µL/pocillo) se incubó a 25°C durante 120 min y, posteriormente, se transfirieron 200 µL a una placa GF/C de 96 pocillos (Millipore, Madrid, España) pretratada con 0.5% de PEI y el tampón del ensayo (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, pH=7.4). La mezcla de reacción se filtró y se lavó cuatro veces con un tampón de lavado (50 mM Tris-HCl, 0.9% NaCl pH=7.4), antes de la adición de 30 µL Universol. La medida final se llevó a cabo en un contador de microplacas (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, Spain).

Ensayo de unión por competición a radioligando para receptor D_3 humano:

Los experimentos de unión por competición en receptores D_2 se llevaron a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. En cada pocillo, se incubaron 2 µg de membranas de la línea celular D_3 (Perkin Elmer, ES-173M400UA, concentración de proteína=1000 µg/mL); el radioligando Espiperona-[^{3}H] a 1 nM (68 C_i/mmol, 1 mC_i/mL, Perkin Elmer NET1187001MC); los compuestos a estudiar o el compuesto usado como estándar. Las uniones no específicas se determinaron en presencia de haloperidol a una concentración de 1 µM (Sigma H1512). La mezcla de reacción (V_t: 250 µL/pocillo) se incubó a 25°C durante 60 min y, posteriormente, se transfirieron 200 µL a una placa GF/C de 96 pocillos (Millipore, Madrid, España) pretratada con 0.5% de PEI y el tampón del ensayo (Tris-HCl 50mM, $MgCl_2$ 5mM, pH=7.4). La mezcla de reacción se filtró y se lavó cuatro veces con 250 µL de tampón de lavado (50 mM Tris-HCl, pH=7.4). La medida final se llevó a cabo en un contador de microplacas (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, España).

Ensayo de unión por competición a radioligando para receptor 5-HT_{2A} humano:

Los experimentos de unión por competición en receptores 5-HT_{2A} se llevaron a cabo en una placa de polipropileno de 96 pocillos. En cada pocillo, se incubaron 80 µg de membranas de la línea celular CHO-5-HT_{2A} preparadas previamente (Lot: A007/03-07-2023, concentración de proteína=4132 µg/mL); el radioligando Ketanserina-[^{3}H] a 1 nM (42.5 C_i/mmol, 1 mC_i/mL, Perkin Elmer NET791250UC); los compuestos a estudiar o el compuesto usado como estándar. Las uniones no específicas se determinaron en presencia de metisergida a una concentración de 1 µM (Sigma M137). La mezcla de reacción (V_t: 250 µL/pocillo) se incubó a 37°C durante 30 min y, posteriormente, se transfirieron 200 µL a una placa GF/C de 96 pocillos (Millipore, Madrid, España) pretratada con 0.5% de PEI y el tampón del ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH=7.4). La mezcla de reacción se filtró y se lavó seis veces con 250 µL de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, pH=6.6). La medida final se llevó a cabo en un contador de microplacas (Microbeta Trilux, PerkinElmer, Madrid, España).

Estudio funcional para receptor D_2 humano (determinación de la cantidad de AMPc producido por la actividad del receptor D_2 humano).

Los experimentos funcionales para el receptor D_2 humano, se llevaron a cabo en la línea celular CHO-D_2 #S20. Se sembraron 5000 células en 30 µL de Optimem (Invitrogen 11058) + 500µM IBMX (Sigma 17018) en una placa de 96 pocillos blanca y negra (PerkinElmer 6005030). Los compuestos de ensayo y la dopamina se añadieron en los pocillos correspondientes y se incubaron 10 minutos a 37°C bajo agitación (150 rpm). Posteriormente, se añadieron 10µM de Forskolina (Sigma 17018) y se incubó durante 5 min a 37°C bajo agitación (150 rpm). Los reactivos del kit (#CISBIO 62AM4PEC) se añadieron tras la incubación durante 1 h a rt bajo agitación (90 rpm) y protegidos de la luz. Se midió la fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF; λ_{ex}: 320nm; λ_{em}: 620-665nm) de cada pocillo mediante el uso del lector Tecan Infinite M1000 Pro.

Estudio funcional para receptor 5-HT_{2A} humano (determinación de la cantidad de Ca^{2+} liberado por la actividad del receptor 5-HT_{2A} humano).

Los experimentos funcionales para el receptor 5-HT_{2A}, se llevaron a cabo en la línea celular CHO-5-HT_{2A}. El día previo al ensayo, se sembraron 5000 células en una placa Negra de 384 pocillos (Greiner 781091). Se usó el kit de calcio 6 FLIPR (Molecular Devices R8190). El medio se remplazó con 25µl DMEM F-12 (Sigma Aldrich D8062) y

25µl de solución colorante Calcium 6. Las células se incubaron durante 2h a 37°C. Posteriormente, se añadieron los compuestos a estudiar y el compuesto usado como estándar. Finalmente, se añadió serotonina 3nM. Los cambios en la fluorescencia debido a la movilización intracelular de calcio (λ_{ex}=480nm, λ_{em}=540nm) se midieron usando un sistema de lector de placas de calcio (FDSS7000EX, Hamamatsu®) cada segundo después de conseguir una línea base. El pico de calcio en respuesta a la adición del agonista se produjo entre 10 y 20 s después de la estimulación.

Determinación de la actividad del compuesto en receptor D_2 humano en presencia de dopamina.

El ensayo se llevó a cabo en receptores D_2 humanos expresados en células CHO midiendo la movilización AMPc mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF; Cisbio cAMP kit). Se incubaron 5000 células por pocillo en una placa negra de 96 pocillos con el tampón del kit stimB en presencia de 500 µM IBMX. Posteriormente, se añadieron los compuestos a estudiar y la dopamina y se incubaron durante 10 min a 37°C. Finalmente, se añadieron 10 µM de forskolina y se incubó durante 5 min. Se añadieron los reactivos del kit y se incubaron 1 h a rt y se midió la señal HTRF en un lector Tecan M1000 Pro. Los compuestos se estudiaron a la concentración de 10 µM sobre una curva dosis-respuesta de dopamina. Los datos se convirtieron a AMPc empleando una curva de AMPc estándar. Se incluyó una curva de dopamina como control positivo en todos los ensayos. La actividad de los compuestos se expresó como EC_{50} y E_{Max} de dopamina en presencia de los compuestos. Los compuestos también se ensayaron en ausencia de dopamina. Los datos se convirtieron a AMPc empleando una curva de AMPc estándar. Se incluyó una curva de dopamina como control positivo en todos los ensayos. La actividad de los compuestos se expresó como el porcentaje de incremento de la actividad de E_{Max} de dopamina.

Docking

Se llevaron a cabo simulaciones de modelización molecular para localizar los ligandos **9b**, **9e**, **9f**, **11**, **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** en el sitio de unión del receptor D_2 y para los ligandos **9b**, **9e**, **11, 23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** en el sitio de unión del receptor 5-HT_{2A} y elucidar las interacciones moleculares. La estructura cristalizada del receptor D_2 en complejo con la espiperona (código PDB: 7DFP) y del receptor 5-HT_{2A} en complejo con la risperidona (PDB code: 6A93) fueron recuperadas de la base de datos de proteínas

RCSB Protein Data Bank (PDB, https://www.rcsb.org). Se utilizó el software USCF Chimera [103] para la preparación del ligando y de la proteína. Los disolventes fueron eliminados, mientras que las cargas de hidrógeno y Gasteiger se añadieron. Las simulaciones se realizaron con la herramienta AutoDock Vina tool [104], y los resultados obtenidos se analizaron con USCF Chimera. El complejo ligando-proteína se consideró estable cuando los valores de energía libre de unión (ΔG ligando-residuo) fueron superiores en valor absoluto a − 5 Kcal/mol.

Capítulo III.

Síntesis de benzopiranos y quinoleínas con actividad antitumoral

Capítulo III: Síntesis de benzopiranos y quinoleínas con actividad antitumoral

III.1. Antecedentes bibliográficos

III.1.1 Estrategias de terapia antitumoral

El cáncer es la primera causa de muertes prematuras en el mundo y se espera una tendencia al alza en las próximas décadas [105]. En 2022, se diagnosticaron 19,9 millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial y se reportaron 9,7 millones de muertes [106]. Esta afección se puede clasificar en más de 100 enfermedades diferentes en función del tejido corporal afectado [107]. A pesar de que pueden ser considerados trastornos independientes en función de la etiología, evolución y tratamientos, todos los cánceres presentan las siguientes alteraciones esenciales en la fisiología celular para el crecimiento maligno de las células: autosuficiencia en señalización para el crecimiento, insensibilidad a los factores inhibidores del crecimiento, evasión de la muerte celular programada (apoptosis), potencial de replicación ilimitado, angiogénesis sostenida, invasión tisular y metástasis [108,109].

En función del tejido de origen, los tumores se pueden agrupar en las siguientes categorías [110]:

1. Carcinomas. Se originan en el tejido epitelial, el cual se encuentra recubriendo los órganos externos (piel) e internos (órganos, glándulas, etc.) del cuerpo. Representan entre un 80% y un 90% de los cánceres.

2. Sarcomas. Afectan al tejido conjuntivo (muscular, óseo, adiposo, cartilaginoso). Además, pueden incluir tejido fibroso (fibrosarcoma), vasos sanguíneos (angiosarcoma), membranas mesoteliales (sarcoma mesotelial) o células de la glía (glioma).

3. Leucemias. Tienen su origen en la médula ósea roja, encargada de la formación primaria de células sanguíneas o hematopoyesis. Dependiendo del tipo celular afectado, nos encontramos con Leucemia Mieloide Aguda o Crónica (células mieloides), Leucemia Linfocítica Aguda o Crónica (linfocitos) y Eritroleucemia (eritrocitos).

4. Mielomas. Variante en la que la proliferación celular anormal tiene lugar en las células plasmáticas de la médula ósea.

5. Linfomas. Afectan al sistema linfático y la proliferación celular tiene lugar en los diferentes ganglios linfáticos diseminados por el cuerpo. Existen dos tipos de linfomas: Linfoma Hodgkin y Linfomas No-Hodgkin.

Además, los cánceres se pueden clasificar en función del estadio o etapa en el que se encuentran. El sistema de clasificación de los tumores según el estadio más utilizado es el sistema Tumor, Nódulo (Ganglio), Metástasis (TNM - Tumor, Node, Metasteses) y se basa en clasificación en función del tamaño del tumor (T), el grado de diseminación regional o afección de los ganglios linfáticos (N) y la metástasis a distancia (M) [111].

En cuanto al origen del cáncer, podemos distinguir entre factores genéticos y epigenéticos como mecanismos endógenos responsables de la carcinogénesis. En el caso de los mecanismos genéticos, tiene lugar una alteración de expresión génica acompañada de modificaciones en la secuencia de ADN. Estas mutaciones pueden conducir a cambios significativos en el código genético y en la síntesis de proteínas [112]. Por su parte, en los mecanismos epigenéticos las alteraciones tienen lugar sin modificaciones en ADN [113].

Según el informe del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 [114,115], los tipos de cáncer con mayor prevalencia a nivel mundial fueron en el siguiente orden: cáncer de pulmón, cáncer de mama, colorrectal, próstata y estómago (**Figura 39**). Esta distribución presenta diferencias notables en función del sexo, siendo el cáncer de mama y de pulmón los más predominantes en mujeres, mientras que, para los hombres, los cánceres de pulmón y próstata fueron los más prevalentes. En cuanto a las tasas de mortalidad, los carcinomas pulmonares, colorrectales, hepáticos y de mama, fueron los que reportaron mayor número de fallecimientos.

Las principales posibilidades en el abordaje del cáncer incluyen la cirugía, la radioterapia, la terapia dirigida y la quimioterapia, y se utilizan principalmente en combinación para un tratamiento terapéutico eficaz. Sin embargo, las células desarrollan resistencia a los fármacos anticancerígenos y, en consecuencia, el éxito del tratamiento disminuye [116]. La quimioterapia consiste en utilizar fármacos para matar las células tumorales y/o inhibir su crecimiento y proliferación. Dependiendo de su mecanismo de

acción, estos fármacos se clasifican en agentes alquilantes (cisplatino), antimetabolitos (5-fluoroacilo), antibióticos antitumorales (doxorrubicina), inhibidores de la topoisomerasa (topotecán) y fármacos inhibidores de tubulina (paclitaxel) [117].

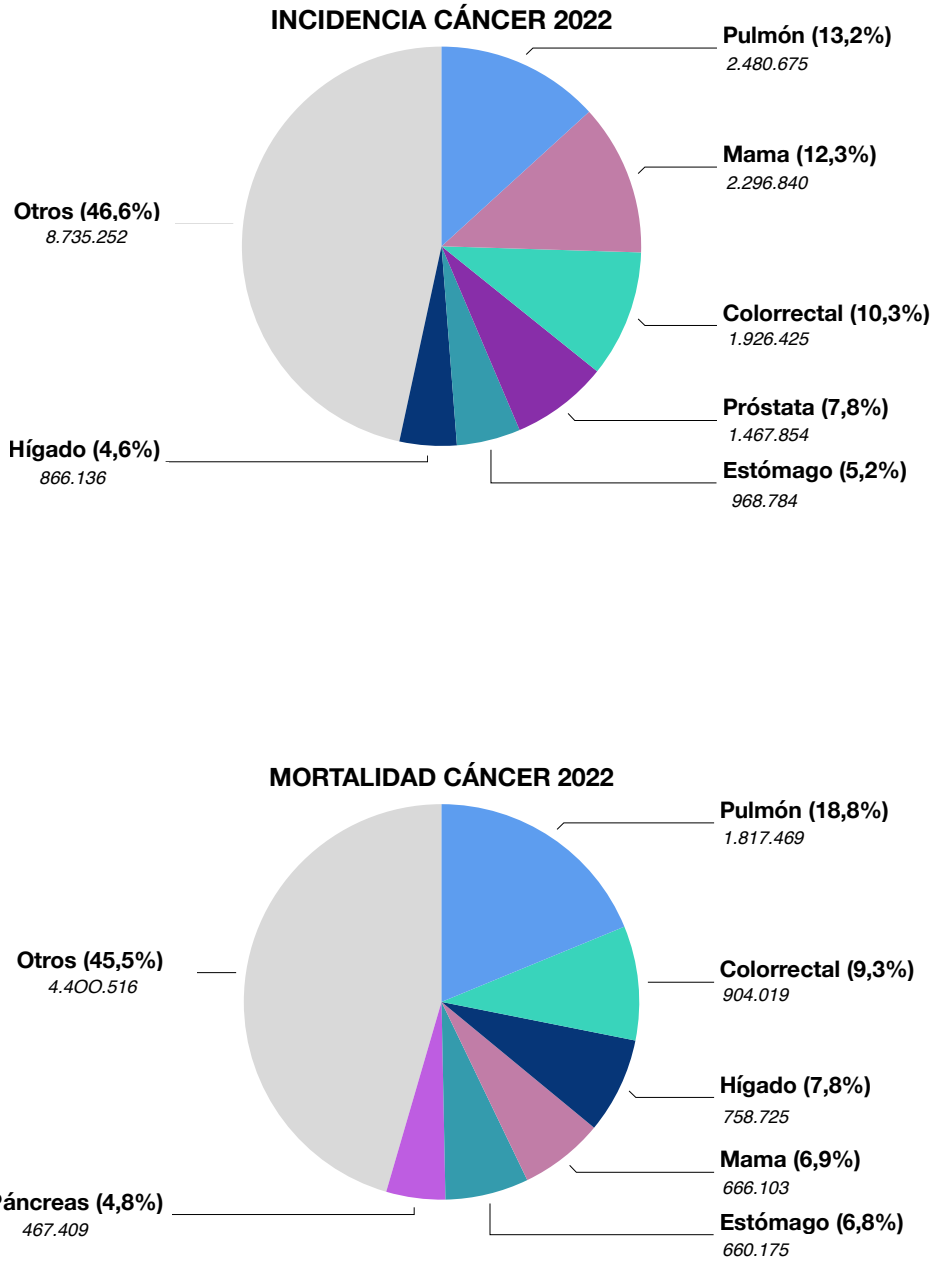


Figura 39. Incidencia y mortalidad del cáncer en 2022.

III.1.2 Moléculas con esqueleto benzopirano y quinoleína con actividad antitumoral

Desde 1946, alrededor de 259 pequeñas moléculas han sido aprobadas en medicina occidental como agentes antitumorales. Del total de moléculas aprobadas, el 79% fueron productos naturales, derivados de síntesis o fármacos inspirados en la estructura de productos naturales [118]. Actualmente, la cura del cáncer continúa suponiendo un reto y encontrar nuevos productos naturales o análogos estructurales con un balance coste-eficacia favorable, baja toxicidad y capacidad para superar la resistencia celular al tratamiento sigue atrayendo la atención de investigadores en el campo de la farmacología. Los heterociclos benzopirano y quinoleína, se encuentran ampliamente representados como estructura esencial de diferentes compuestos bioactivos. Estos núcleos manifiestan propiedades farmacológicas antiinflamatorias [119], reguladoras de trastornos metabólicos [120,121], antibacterianas [122], anti-VIH [123], antioxidantes [124], citotóxicas [125] y antiartríticas [126], entre otras.

Nuestro grupo de investigación demostró que el polyalthidin, benzopirano prenilado derivado de la corteza de los tallos de *Polyalthia cerasoides*, presentaba actividad citotóxica mediante inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial de mamíferos [127]. Compuestos como la quercetina y la genisteina, flavonoide e isoflavonoide con heterociclo benzopirano, han mostrado tener actividad antitumoral por efecto antioxidante y antiproliferativo, respectivamente. La quercetina a altas concentraciones (>30 μM) en combinación con cisplatino reveló efecto antineoplásico por la disminución en niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) en un modelo *in vitro* e *in vivo* de cáncer de ovario (línea celular C13*). Por su parte, la genisteína resultó eficaz en modelos *in vitro* e *in vivo* para la línea celular MCF-7 de carcinoma de mama con sobreexpresión del receptor ERβ1 por bloqueo en la progresión del ciclo celular [128]. Entre los alcaloides con núcleo quinoleína encontramos la camptotecina (obtenida de la corteza del árbol chino *Camptotheca acuminata*, Nyssaceae) [129], la criptolepina (aislado de plantas del género *Cryptolepis*, Apocynaceae) [130], y la berberina (aislado del tallo de *Berberis aristata*, Berberidaceae) [131], todos ellos agentes antitumorales inhibidores de la topoisomerasa (**Figura 40**).

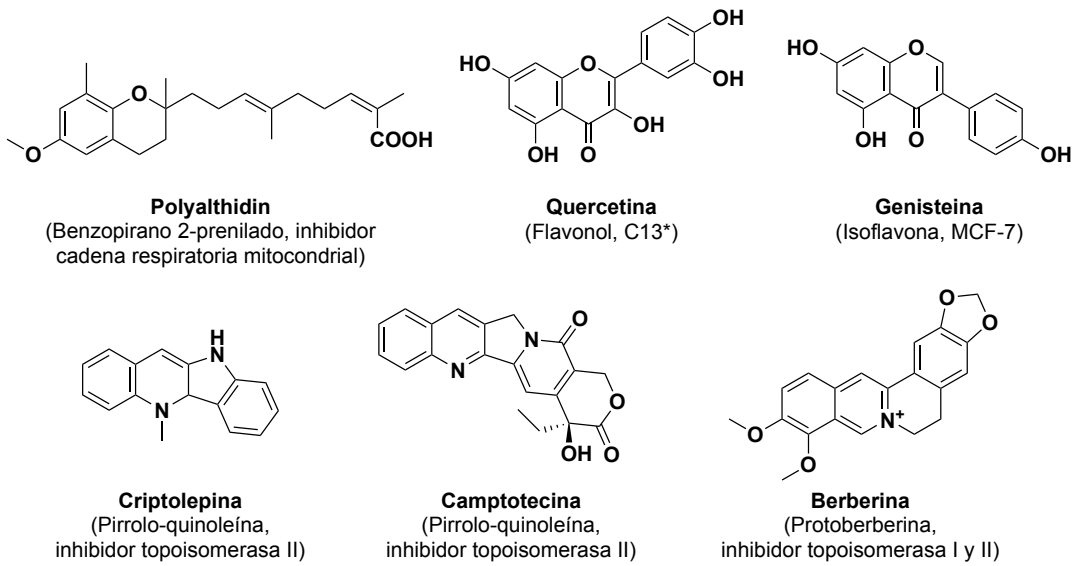


Figura 40: Benzopiranos y quinoleínas naturales citotóxicos.

Debido a su potencial terapéutico, se ha realizado un gran esfuerzo en la síntesis de moléculas bioactivas que contienen estos núcleos en sus estructuras. De este modo, los benzopiranos han demostrado una potente inhibición del crecimiento de células cancerosas en estudios preclínicos como los 3-amino-1-aril-9-metoxi-1*H*-benzo[f]cromano-2-carbonitrilos, las 3-acrilamido-4*H*-benzopirano-4-onas y las benzopirano-4-onas 3,7-disustituidas [132-134]. Las quinoleínas también exhibieron efecto citotóxico como las (*E*)-1-(arilsustituido)-3-(2-(quinoleín-4-il)oxazol-5-il)prop-2-en-1-onas, las 6-amino-sustituidas-11-Me-indolo-[3,2-*c*]-quinoleínas y las *N*-(2-(dimetilamino)etil)-2-sustituida-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinoleína-4-carboxamida [135-137] (**Figura 41**). De especial mención son los derivados de síntesis de la camptotecina (núcleo quinoleína), empleados en clínica como inhibidores de la topoisomerasa I, como el topotecán y el irinotecán [138] (**Figura 42**).

En cuanto al núcleo benzopirano, estudios recientes sugieren que la presencia de un átomo de nitrógeno localizado en la cadena lateral [133], así como un sustituyente lipofílico electrodonador en posición *para* del anillo fenólico, son características esenciales en su citotoxicidad [134,137]. Además, nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente que los 2-aminopropil dihidrobenzopiranos fueron activos frente al cáncer de mama triple negativo (TNBC) para las líneas celulares MDA-MB-231 y MDA-MB-436 [139].

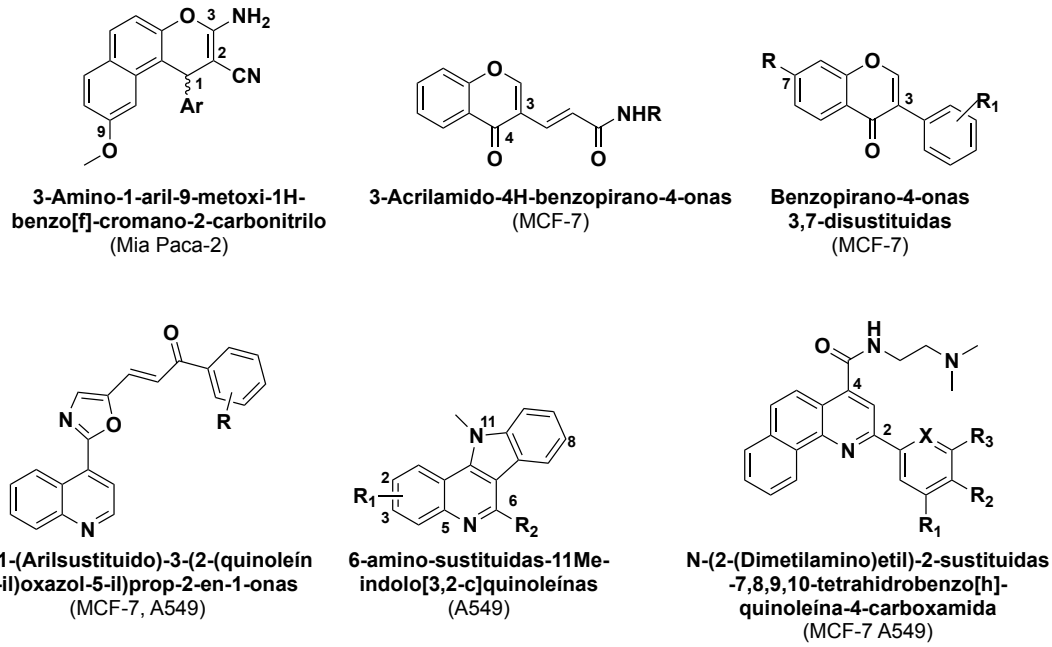


Figura 41. Benzopiranos y quinoleínas sintéticos citotóxicos en ensayos preclínicos.

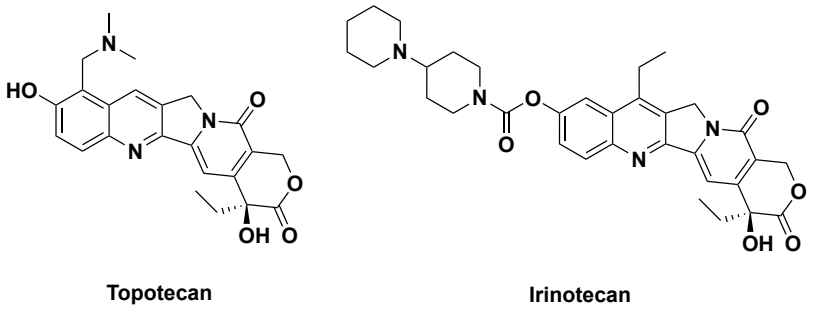


Figura 42. Derivados de la camptotecina utilizados en clínica, inhibidores de la topoisomerasa I.

En este capítulo se describe: 1) la síntesis de **benzopiranos** 2-propanamida y 2-propanamina con el objeto de evaluar su citotoxicidad frente a diferentes líneas celulares. También, se exploró el efecto de la elongación en la cadena lateral conteniendo una unidad de isopreno. 2) A continuación, se sintetizaron **quinoleínas** 2- o 2,3-disustituidas como análogos de los benzopiranos previamente descritos [140]. Todos los compuestos sintetizados se evaluaron frente al siguiente panel de líneas celulares tumorales [141]:

(i) Carcinoma pulmonar (A549, CCL-185 ATCC), aislada del pulmón de un varón blanco de 58 años con cáncer de pulmón.

(ii) Carcinoma de piel o melanoma (A2058, CRL-3601 ATCC) aislada de la piel de un varón blanco de 43 años con melanoma.

(iii) Carcinoma de hígado (HepG2, HB8065 ATCC) aisladas de células epiteliales de hígado de un varón blanco de 15 años con cáncer de hígado.

(iv) Carcinoma de mama (MCF-7, HTB-22 ATCC) aisladas de la mama de una mujer blanca de 69 años con cáncer de mama.

(v) Carcinoma pancreático (Mia PaCa-2, CRL1420 ATCC) aisladas del páncreas de un varón blanco de 65 años con cáncer de páncreas.

Los valores de ED_{50} (µg/mL) obtenidos nos permitieron descubrir nuevos agentes antitumorales potenciales y establecer una Relación Estructura Química-Actividad (REA), teniendo en cuenta los siguientes factores esctructurales: (i) el núcleo benzopirano y/o quinoleína; (ii) el grupo funcional nitrogenado (amina o amida); (iii) los diferentes motivos amina de la cadena lateral: (a) 2,2-difeniletilamina, (b) 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina, (c) *p*-metoxifenetilamina o (d) metilhistidinato y (iv) el grupo protector en posición C-6: sustituyentes bencilo o *p*-fluorobencilo (**Figura 43**).

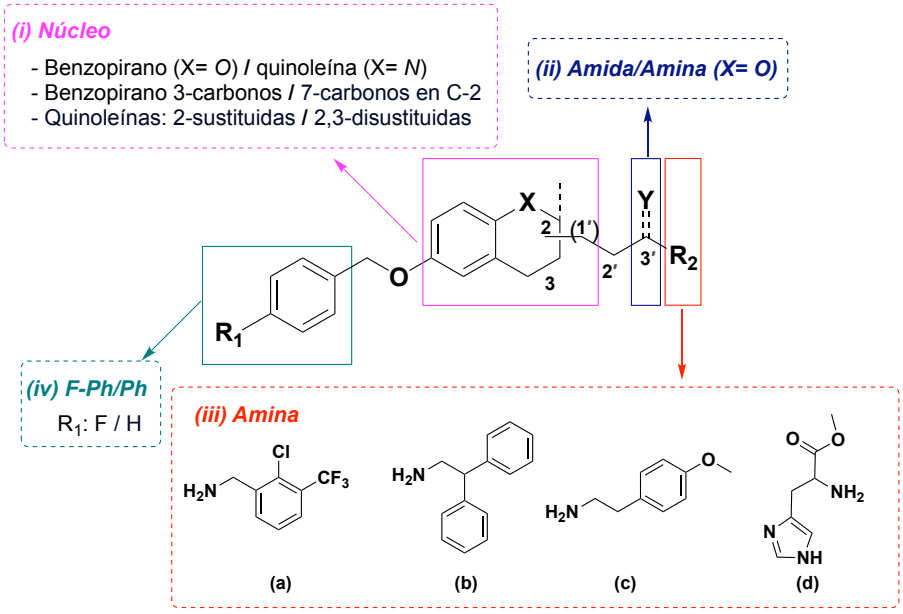


Figura 43. Benzopiranos y quinoleínas alquilnitrogenados como potenciales agentes citotóxicos.

III.2. Síntesis de benzopiranos y quinoleínas con actividad antitumoral

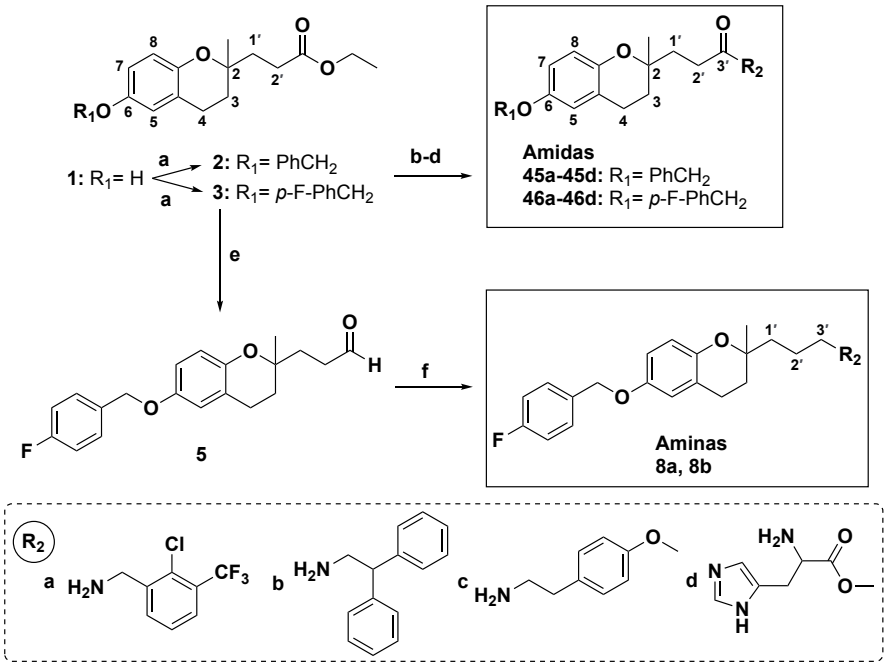
III.2.1 Síntesis

III.2.1.1 Síntesis de derivados con núcleo benzopirano

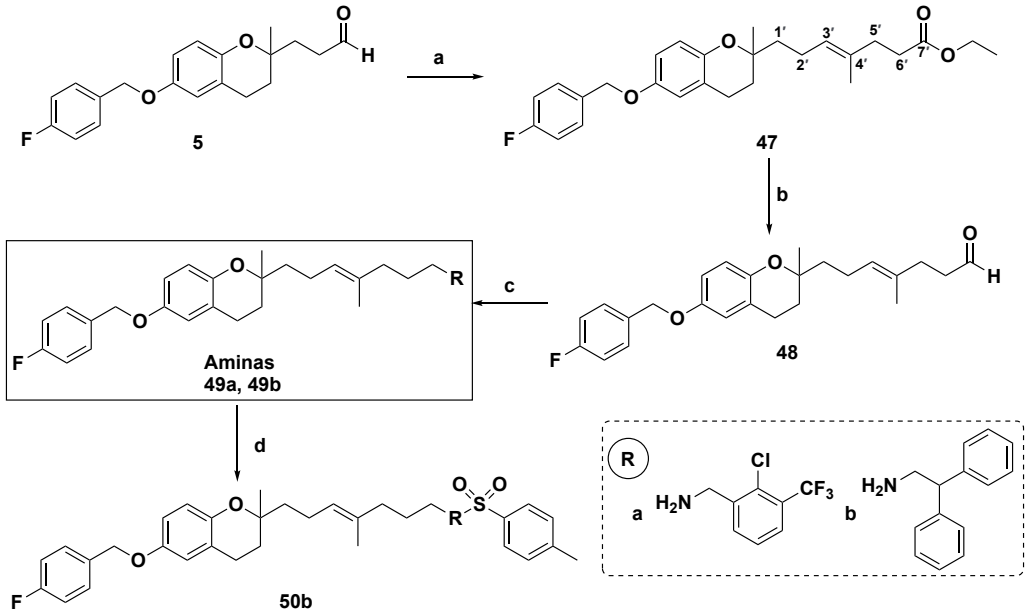
La ruta sintética para la obtención de los derivados con núcleo benzopirano se describe en los **Esquemas 8** y **9**. Tal y como ya se ha visto en el **Capítulo II, sección II.2.1** (*véase página 30*), el *O*-heterociclo se obtuvo mediante una condensación aldólica *oxa*-Michael entre la 2,5-dihidroxiacetofenona y el etil levulinato [83]. A continuación, el intermedio benzo-γ-pirona se sometió a una reducción tipo Clemmensen, usando zinc en medio ácido para la obtención del dihidrobenzopirano **1** [120,121]. El grupo fenólico libre se trató con cloruro de bencilo o cloruro de *p*-fluorobencilo en medio básico para obtener los intermedios lipofílicos **2** y **3**, respectivamente. El grupo funcional amida se introdujo mediante una secuencia de reacciones, incluyendo: hidrólisis de la función éster a ácido carboxílico usando hidróxido de potasio; la cloración del ácido con cloruro de tionilo dando lugar al correspondiente cloruro de ácido; y la introducción de las diferentes aminas [121] (2,2-difeniletilamina, 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina, *p*-metoxifenetilamina o metilhistidinato) en presencia de 4-dimetilaminopiridina y trietilamina para obtener las benzopirano-amidas **45a-45d** y **46a-46d**.

Se prepararon análogos amina a partir del intermediario éster de benzopirano **3**, el cual se redujo mediante condiciones controladas utilizando el reactivo DIBAL-H a baja temperatura (−78ºC) para obtener el aldehído **5**, que se sometió a una aminación reductiva. La condensación entre el aldehído **5** y la correspondiente amina [85] (2,2-difeniletilamina o 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina) dio lugar a la formación de los intermedios imina (base de Schiff), que fueron inmediatamente reducidos con triacetoxiborohidruro de sodio obteniendo las benzopirano-aminas **8a** y **8b**.

Por otra parte, el intermediario **5**, se sometió a una secuencia de reacciones, con el fin de obtener benzopirano-aminas con una cadena lateral de siete átomos de carbono, análogos del policerasoidol, como son: reacción de Grignard y reordenamiento de secuencia Johnson-Claisen [142]. El éster **47**, benzopirano con cadena de siete carbonos en posición C-2, fue reducido a aldehído para dar lugar al intermedio **48**, que fue sometido a una aminación reductiva, logrando los análogos con cadena lateral de siete carbonos **49a** y **49b**. Finalmente, la amina **49b** se *N*-tosiló [143], obteniendo la sulfonamida **50b**.



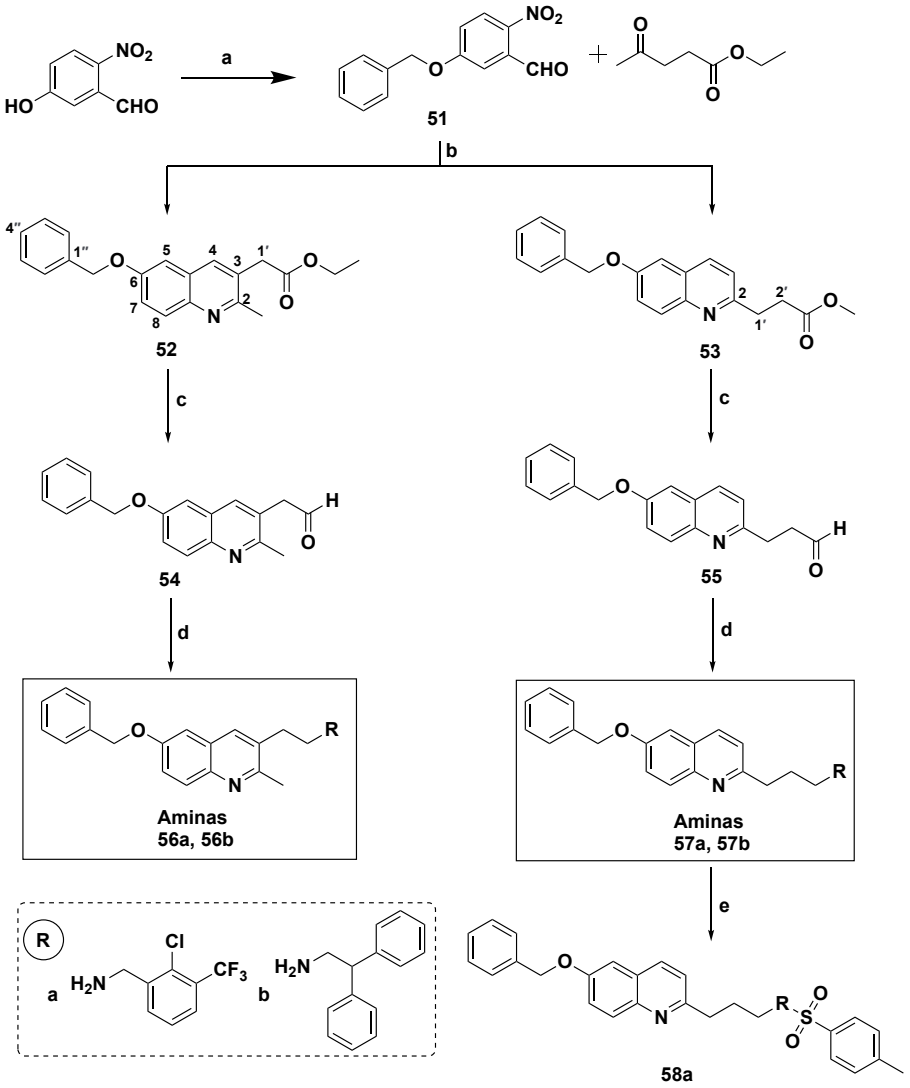
Esquema 8. Síntesis de benzopirano-amidas y benzopirano-aminas con cadena lateral de tres carbonos. *Reactivos y condiciones:* (a) cloruro de bencilo o de *p*-fluorobencilo, K_2CO_3, EtOH, reflujo, 3 h; (b) KOH, MeOH, reflujo, 2 h; (c) $SOCl_2/CH_2Cl_2$, reflujo, 3 h; (d) 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina (**a**), 2,2-difeniletilamina (**b**), *p*-metoxifenetilamina (**c**) o metilhistidinato (**d**), 4-DMAP, Et_3N, rt, overnight, N_2; (e) DIBAL-H, CH_2Cl_2, −78ºC, 15 min, N_2; (f) 2,2-difeniletilamina (**a**) o 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina (**b**), $NaBH(OAc)_3$, AcOH, $(CH_2)_2Cl_2$, rt, 1.5 h, N_2.



Esquema 9. Síntesis de benzopirano-aminas con cadena lateral de siete carbonos. *Reactivos y condiciones*: (a) $CH_3C(MgBr)=CH_2$, THF, −78 ºC, 3 h, N_2; $MeC(OEt)_3$, ácido isobutírico, 140 ºC, 2 h; (b) DIBAL-H, CH_2Cl_2, −78ºC, 15 min, N_2; (c) 2,2-difeniletilamina (**a**) o 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina (**b**), $NaBH(OAc)_3$, AcOH, $(CH_2)_2Cl_2$, rt, 1.5 h, N_2; (d) TsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 ºC, 2 h, N_2.

III.2.1.2 Síntesis de derivados con núcleo quinoleína

Los análogos quinoleína se prepararon mediante reacciones que se describen en el **Esquema 10**. En primer lugar, el fenol del 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído, se protegió con cloruro de bencilo en presencia de carbonato de potasio (**51**) y la función nitro se redujo a amina en medio ácido usando hierro en polvo [144]. El núcleo quinoleína se obtuvo *via* condensación Friedländer por reacción del intermedio **51** con etil levulinato en una reacción tipo "one pot" por reducción del grupo nitro a amina y posterior condensación [145]. Se obtuvieron dos quinoleínas con el mismo rendimiento: 2,3-disustituidas (**52**) y 2-sustituidas (**53**). El grupo éster se redujo a aldehído con el reactivo DIBAL-H, tal y como se describe anteriormente, dando lugar a los compuestos **54** y **55**, respectivamente. La condensación entre el aldehído y la correspondiente amina permitió la obtención de los derivados **56a-b** y **57a-b**. El compuesto **57a** se *N*-tosiló obteniendo el derivado **58a**.



Esquema 10. Síntesis de quinoleínas 2-sustituidas y 2,3-disustituidas conteniendo diferentes motivos amina. *Reactivos y condiciones:* (a) cloruro de bencilo, K_2CO_3, DMF, reflujo, 4 h; (b) 1. Fe^{2+}, 0.1 M HCl, EtOH, reflujo, 30 min, N_2; 2. pirrolidina, etil levulinato, reflujo, 3 h, N_2; (c) DIBAL-H, CH_2Cl_2, −78 ºC, 15 min, N_2;(d) 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina (**a**) o 2,2-difeniletilamina (**b**), $NaBH(OAc)_3$, AcOH, $(CH_2)_2Cl_2$, r.t, 1.5 h, N_2; (e) TsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 ºC, 2 h, N_2, 62%.

III.2.1.3 Mecanismo de síntesis

Obtención de benzopirano-amidas a partir de los ésteres de benzopirano **2** y **3**: Para la obtención de benzopirano-amidas tiene lugar la siguiente secuencia de reacciones: hidrólisis del éster en medio básico, formación del derivado cloruro de ácido y amidación del cloruro. En primer lugar, en presencia de una base fuerte como el hidróxido de potasio (KOH), el par de electrones del oxígeno del alcohol ataca nucleofílicamente al carbonilo del éster, dando el producto intermedio tetraédrico de adición, seguido de una posterior eliminación del alcóxido para dar el correspondiente ácido carboxílico (**Figura 44**) [146].

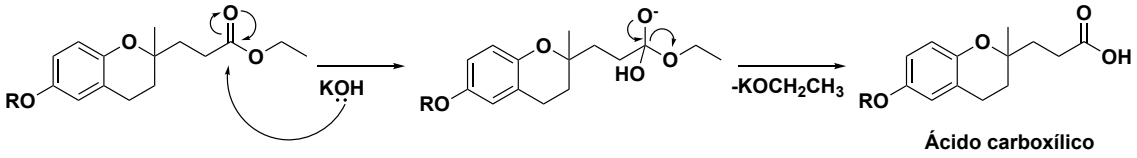


Figura 44. Mecanismo de hidrólisis básica de éster para la obtención del ácido carboxílico.

A partir del ácido carboxílico, se pretende obtener su cloruro de ácido con el uso del reactivo cloruro de tionilo ($SOCl_2$). Como productos de la reacción se obtendrán el cloruro de ácido, ácido clorhídrico (HCl) y óxido de azufre (SO_2). En esta reacción, el carbonilo del ácido ataca nucleofílicamente al azufre del cloruro de tionilo, formando un complejo éster clorosulfito. A continuación, el ión cloruro ataca al carbono carbonílico, dando lugar a una adición por formación de enlace C-Cl, seguido de la eliminación del grupo SO_2Cl. Finalmente, la desprotonación por parte del cloruro, acaba rindiendo el cloruro de ácido final (**Figura 45**) [147].

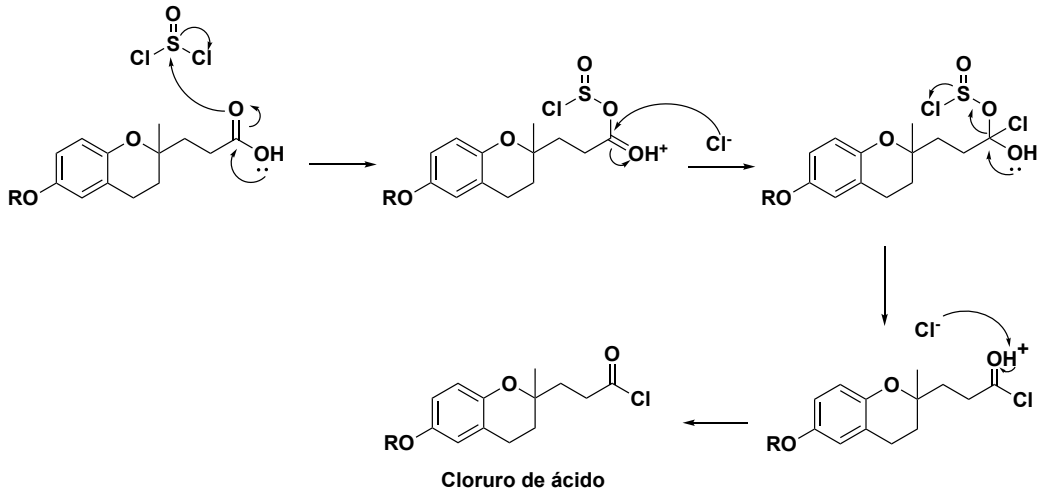


Figura 45. Mecanismo de obtención de cloruro de ácido con $SOCl_2$.

La reacción del cloruro de ácido con una amina primaria en presencia de base da el derivado benzopirano-amida por adición al carbono carbonílico, eliminación del cloruro y posterior desprotonación para la obtención de la correspondiente amina (**Figura 46**) [148].

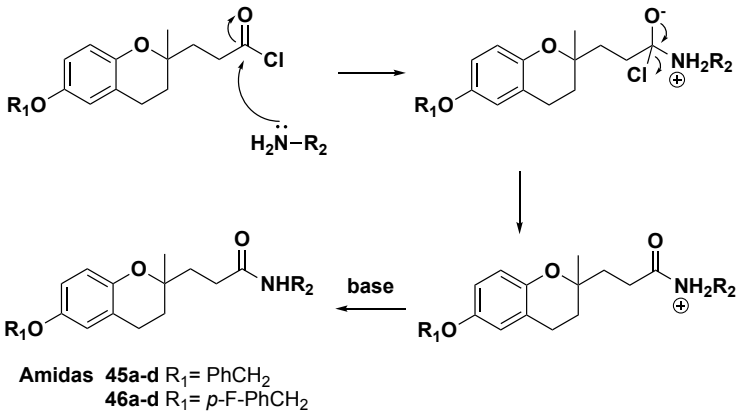


Figura 46. Mecanismo de obtención de amida a partir de cloruro de ácido.

Elongación de la cadena lateral del benzopirano con una unidad de isopreno: Con el fin de obtener un benzopirano con una cadena lateral de siete átomos de carbono y una unidad de isopreno, el aldehído **5** se somete a: reacción de Grignard y reordenamiento de cadena Johnson-Claisen. En la reacción de Grignard, se hace reaccionar el benzopirano con función aldehído con el organomagnesiano bromuro de isopropenil magnesio (reactivo de Grignard) para obtener un alcóxido. Los reactivos de Grignard se caracterizan por ser bases fuertes en los que el enlace C-Mg está polarizado hacia el carbono por su mayor electronegatividad. Esto lo convierte en un buen nucleófilo, que ataca al carbonilo del aldehído (electrófilo), dando lugar al intermediario alcóxido como producto de adición 1,2-, que en medio ácido se protona rindiendo un alcohol alílico secundario como producto final (**Figura 47**) [149].

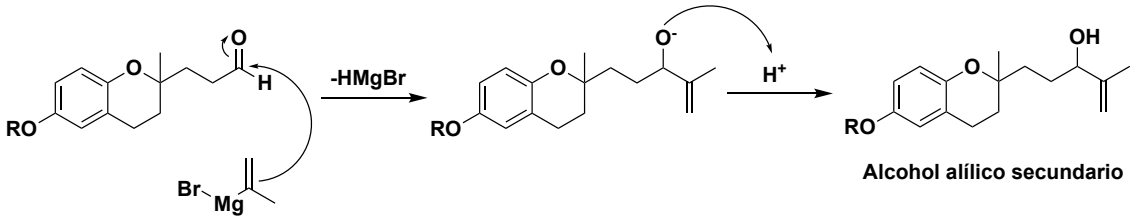


Figura 47. Mecanismo de reacción de Grignard para la obtención del alcohol alílico intermedio.

A continuación, con el objetivo de elongar la cadena lateral, se hace reaccionar el alcohol alílico con un trialquilortoacetato (trietil ortoacetato) en medio ácido (ácido isobutírico) para obtener un éster γ,δ-insaturado. Uno de los grupos alcóxido del ortoacetato se protona en medio ácido y se libera en forma de etanol dando lugar a un catión oxonio, que será atacado por el hidroxilo del benzopirano. A continuación, el medio ácido favorece la eliminación de otro alcóxido del ortoacetato y finalmente tiene lugar un reordenamiento sigmatrópico, es decir, una reacción pericíclica en la que el número total de enlaces π y σ no cambia. De este modo, se obtiene el derivado de cadena lateral con siete átomos de carbono, una unidad de isopreno y un éster etílico en posición terminal (**47**) (**Figura 48**) [150].

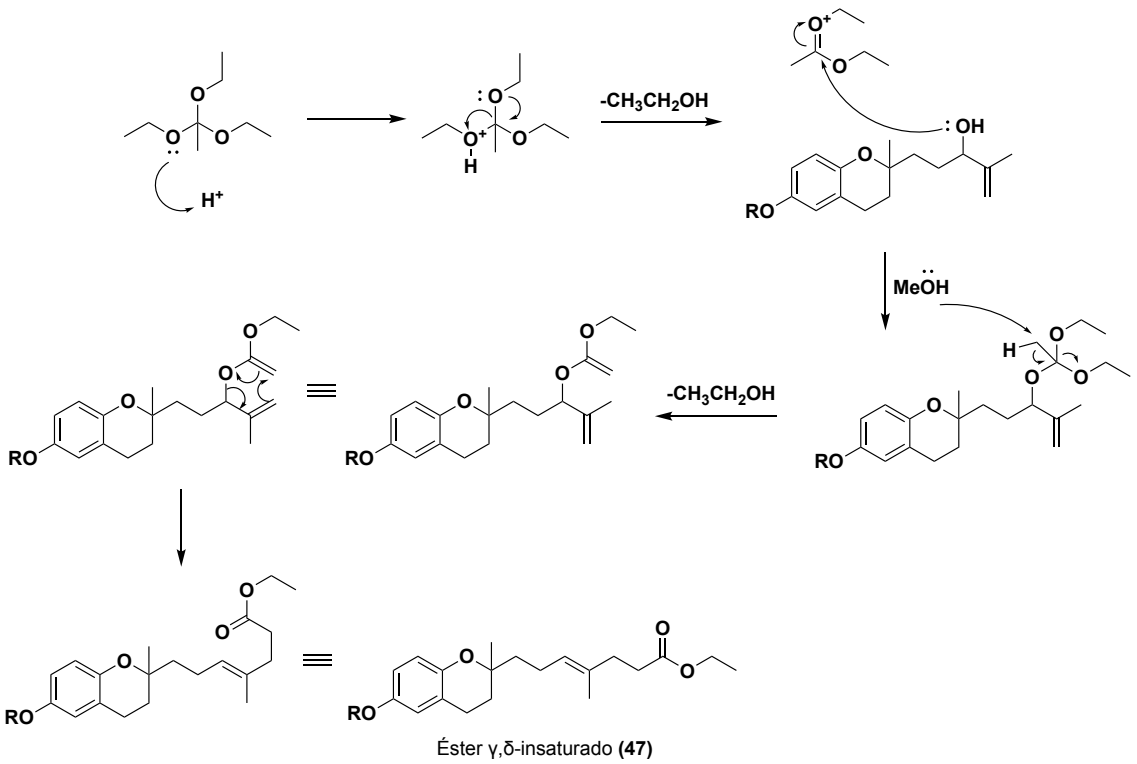


Figura 48. Mecanismo de reacción Johnson-Claisen para la obtención de derivado con cadena lateral de siete átomos de carbono.

Reacción Friedländer para la obtención de quinoleínas 2-sustituidas y 2,3-disustituidas: Con el objeto de obtener el núcleo quinoleína, se hace reaccionar el 2-aminobencilaldehído con el etil levulinato. El mecanismo de reacción incluye la formación de una base de Schiff (imina), seguida de una condensación aldólica intramolecular que, por pérdida de agua, acaba dando el núcleo quinoleína. En función de por donde se produzca la condensación, se obtendrán los núcleos quinoleína con cadena lateral 2-sustituida o 2,3-disustituida (**Figura 49**) [151].

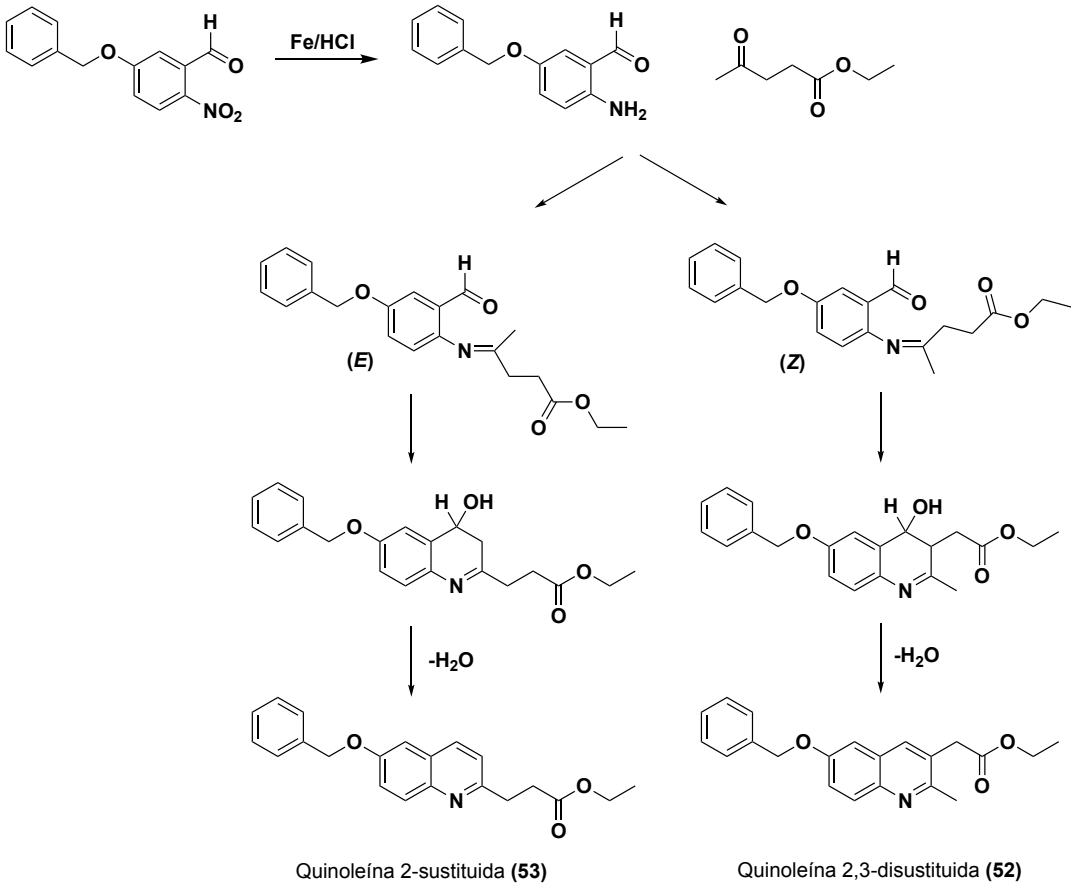


Figura 49. Mecanismo de reacción Friedländer para la obtención quinoleínas 2-sustituidas y 2,3-disustituidas.

III.2.2 Estudios *in-vitro*

Todos los compuestos nitrogenados sintetizados se ensayaron por el método MTT para evaluar su citotoxicidad frente a un panel de cinco líneas celulares de carcinoma en humano: pulmón (A549), melanoma (A2058), hígado (HepG2), mama (MCF-7) y páncreas (Mia PaCa-2). Los valores de ED_{50} (μg/mL) se resumen en la **Tabla 6** para los benzopiranos y en la **Tabla 7** para las quinoleínas.

En la línea de adenocarcinoma pulmonar A549, las benzopirano-amidas con un motivo *p*-metoxifenetilamina (**45c**, **46c**), exhibieron los valores más altos de citotoxicidad para la línea (ED_{50} = 8,5 y 8,8 μg/mL, respectivamente).

Para la línea celular de melanoma A2058, la mayoría de los compuestos sintetizados mostraron una citotoxicidad remarcable. Las benzopirano-amidas **45a, 45b** y **46a-c** alcanzaron valores de ED_{50} a bajas concentraciones micromolares (ED_{50} < 10 μg/mL). Fue destacable que las benzopirano-aminas **8b**, **49b** y las quinoleínas **56b**, **57b** todas ellas con un motivo 2,2-difeniletilamina, resultaron más activas (ED_{50} < 12 μg /mL) que sus análogos 2-cloro-3-trifluorometil-bencil benzopiranos (**8a**, **49a**) y quinoleínas (**56a**, **57a**).

Para la línea de carcinoma hepático HepG2, se observó el mismo comportamiento que para A549, pero con doble citotoxicidad como tendencia.

En las células de mama MCF-7, las benzopirano-amidas **45a, 45c** y **46a-c** exhibieron los mejores resultados (ED_{50} < 10 μg /mL), seguidos por las benzopirano-aminas **8b**, **49a**, **49b** (ED_{50} = 10–15 μg/mL), mientras que la mayoría de quinoleínas no fueron citotóxicas (ED_{50} > 40 μg/mL).

En el caso de la línea de carcinoma pancreático Mia PaCa-2, las benzopirano-aminas **8a**, **8b**, **49a** y **49b** (ED_{50} = 10–25 μg/mL) mostraron una débil citotoxicidad, mientras que las benzopirano-amidas y quinoleínas no resultaron citotóxicas.

Los resultados también evidenciaron que los derivados *L*-histidina (**45d, 46d**), *N*-tosilados (**50b**, **58a**) y las quinoleínas **56a** y **57a**, no fueron activas para ninguna de las líneas del panel (ED_{50} > 40 μg/mL), excepto **45d, 46d** y **56a** para A2058 y **57a** para HepG2, todas ellas con leve actividad. Las curvas dosis-respuesta para benzopiranos y quinoleínas se representan en las **Figuras 50** y **51**, respectivamente.

Tabla 6. Valores de ED_{50} (µg/mL) de benzopiranos frente a un panel de diferentes líneas celulares tumorales de humano: A549, A2058, HepG2, MCF-7 y Mia PaCa-2.

	A549 (Pulmón)	**A2058** (Melanoma)	**HepG2** (Hígado)	**MCF-7** (Mama)	**Mia PaCa-2** (Páncreas)
45a	> 40,0	7,1 ± 1,2	> 40,0	9,8 ± 0,9	> 40,0
45b	> 40,0	6,5 ± 0,5	> 40,0	> 40,0	> 40,0
45c	**8,5 ± 1,5**	> 40,0	4,9 ± 0,7	7,5 ± 1,4	> 40,0
45d	> 40,0	28,3 ± 1,5	> 40,0	> 40,0	> 40,0
46a	14,6 ± 1,7	4,5 ± 0,6	6,3 ± 1,2	**6,0 ± 0,5**	> 40,0
46b	> 40,0	4,8 ± 0,5	> 40,0	6,1 ± 0,5	> 40,0
46c	8,8 ± 1,3	4,2 ± 0,5	**4,8 ± 0,5**	6,3 ± 0,3	> 40,0
46d	> 40,0	16,9 ± 0,8	> 40,0	> 40,0	> 40,0
8a	16,4 ± 2,2	> 40,0	11,5 ± 0,8	> 40,0	12,3 ± 0,7
8b	12,9 ± 1,5	**3,0 ± 0,2**	5,1 ± 1,8	11,0 ± 1,1	17,0 ± 3,9
49a	21,5 ± 1,7	> 40,0	14,7 ± 1,2	14,1 ± 1,8	22,3 ± 1,2
49b	13,6 ± 1,4	8,7 ± 1,0	6,8 ± 0,7	12,1 ± 1,5	13,1 ± 0,5
50b	> 40,0	> 40,0	>40,0	> 40,0	> 40,0

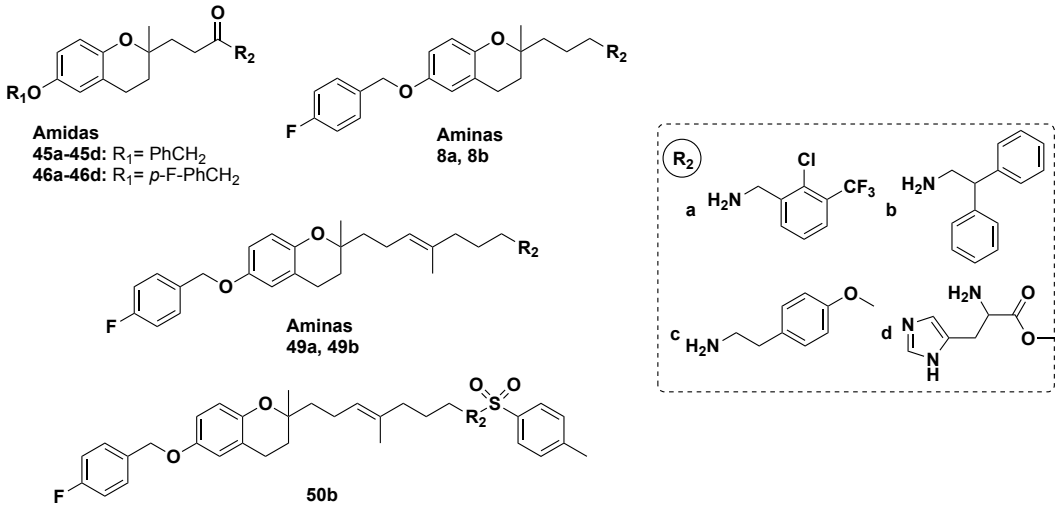
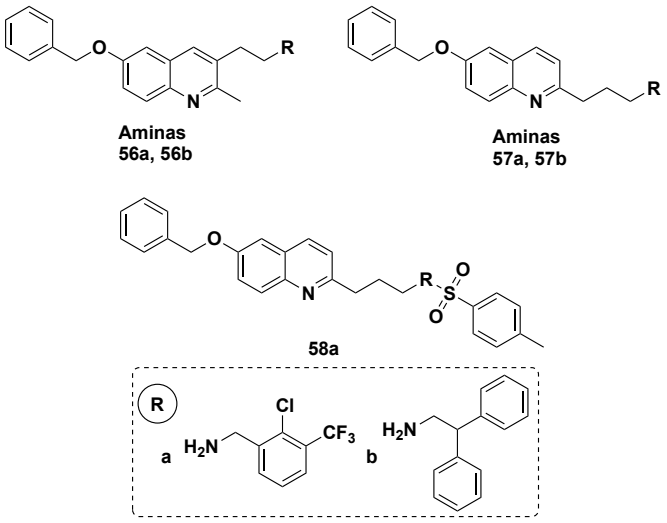


Tabla 7. Valores de ED_{50} (µg/mL) de quinoleínas frente a un panel de diferentes líneas celulares tumorales de humano: A549, A2058, HepG2, MCF-7 y Mia PaCa-2.

	A549 (Pulmón)	**A2058** (Melanoma)	**HepG2** (Hígado)	**MCF-7** (Mama)	**Mia PaCa-2** (Páncreas)
56a	> 40,0	26,8 ± 1,6	> 40,0	> 40,0	> 40,0
56b	> 40,0	11,9 ± 0,7	18,9 ± 1,1	> 40,0	> 40,0
57a	> 40,0	> 40,0	17,9 ± 3,9	> 40,0	> 40,0
57b	22,5 ± 2,1	**7,7 ± 1,6**	9,7 ± 2,4	25,5 ± 2,4	> 40,0
58a	> 40,0	> 40,0	> 40,0	> 40,0	> 40,0



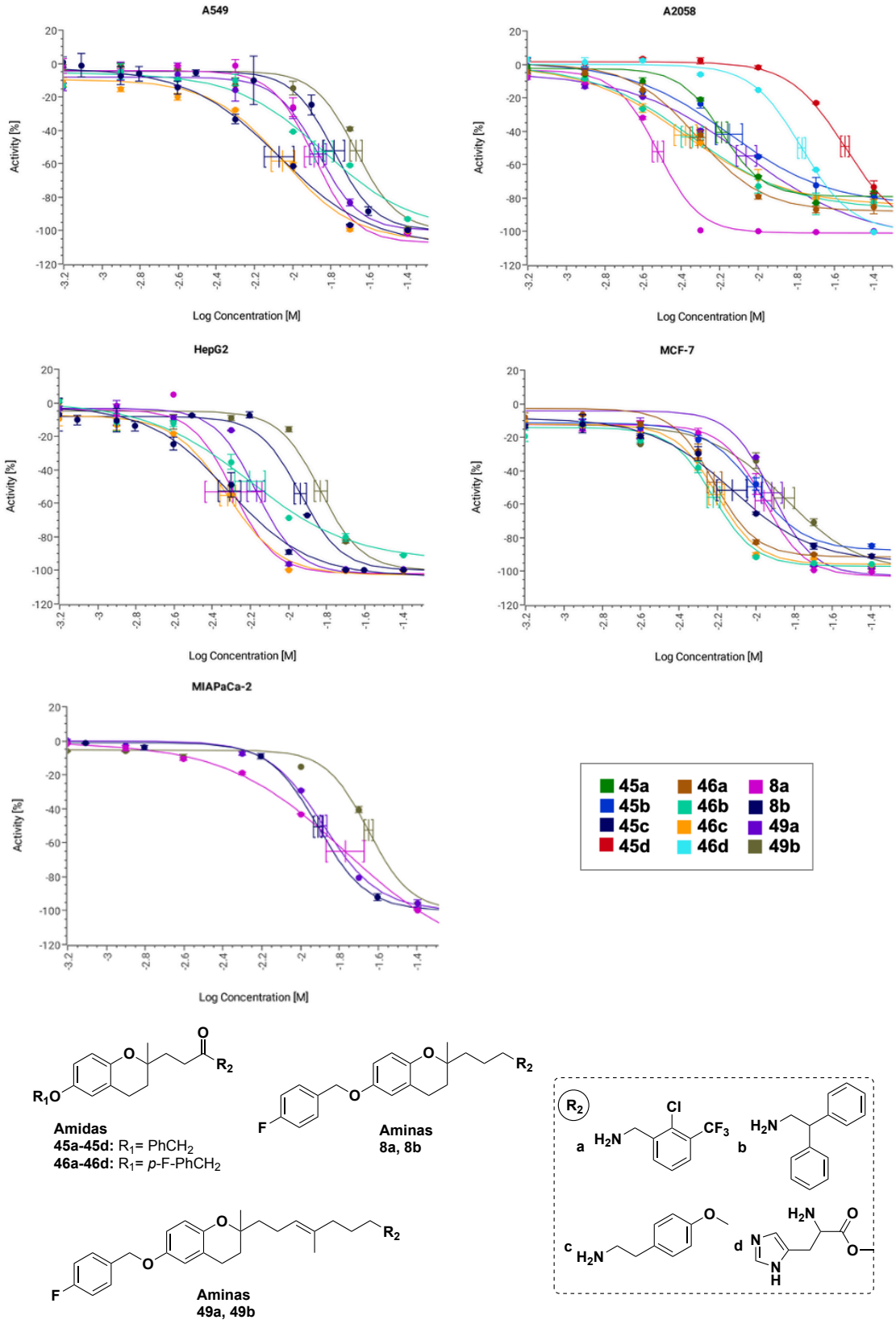


Figura 50. Curvas de dosis-respuesta de benzopiranos activos para A549, A2058, HepG2, MCF-7 y Mia PaCa-2 (**45a-d, 46a-d, 8a, 8b, 49a, 49b)**.

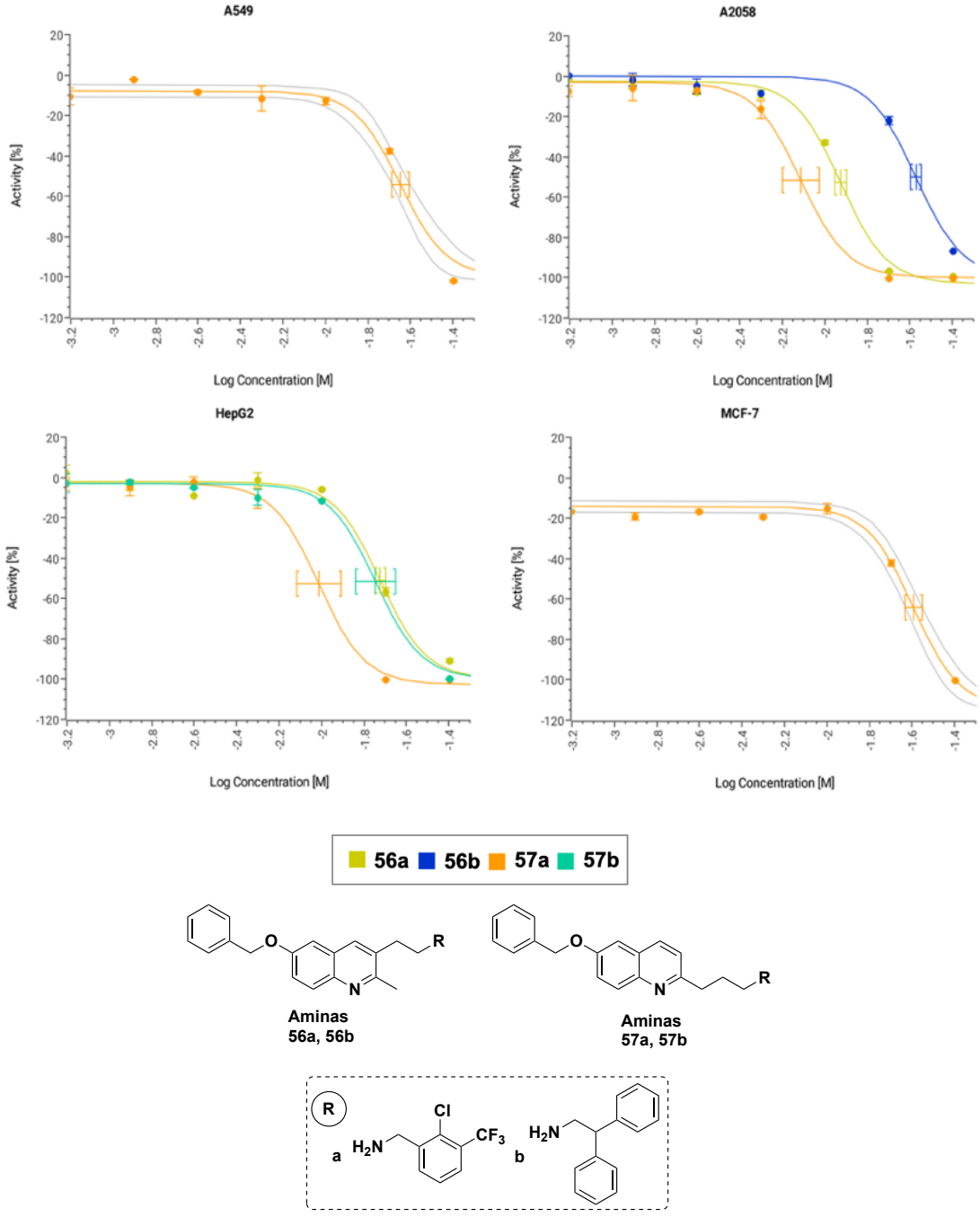


Figura 51. Curvas de dosis-respuesta de quinoleínas activas para A549, A2058, HepG2 y MCF-7 (**56a, 56b**, **57a, 57b**).

III.2.3 Discusión de resultados

En base a los resultados obtenidos para los compuestos estudiados, podemos proponer el siguiente estudio REA (**Figura 52**):

(i) Con respecto al heterociclo que constituye el núcleo de la molécula, los derivados benzopirano fueron, en general, dos veces más citotóxicos que sus análogos quinoleína (**8a**, **8b** *vs.* **57a, 57b**). Además, la elongación de la cadena lateral en posición C-2, dando lugar a derivados prenilados de siete carbonos, apenas mostró diferencias en la citotoxicidad (**8a**, **8b** *vs.* **49a**, **49b**). Para las quinoleínas, los derivados 2-sustituidos mostraron mayor actividad que los análogos 2,3-disustituidos (**57** *vs.* **56**).

(ii) En cuanto al papel del nitrógeno en la cadena en posición C-2 de los benzopiranos, las amidas mostraron mayor citotoxicidad que sus análogos amina frente a las células de cáncer de mama MCF-7 (**46a, 46b** *vs.* **8a, 8b**). Por el contrario, las aminas mostraron cierta toxicidad frente a las células pancreáticas Mia PaCa-2, mientras que sus análogos amida resultaron completamente inactivos.

(iii) La citotoxicidad para las benzopirano-amidas, mostró la siguiente tendencia: derivados *p*-metoxifenetilamida (**45c**, **46c**) > 2,2-difeniletilamida (**45b**, **46b**) y 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamida (**46a**, **46a**) >> derivados *L*-histidina (**45d**, **46d**). En cuanto a la citotoxicidad de benzopirano-aminas y quinoleínas, los derivados 2,2-difeniletilamina (**8b**, **49b**, **56b**, **57b**), mostraron mayor citotoxicidad que los derivados 2-cloro-3-trifluorometil-bencilamina (**8a**, **49a**, **56a**, **57a**), mientras que los derivados *L*-histidina (**45d, 46d**) y sulfonamida (**50b**, **58a**) no resultaron citotóxicos.

(iv) La protección del grupo fenólico del núcleo croman-6-ol con el sustituyente *p*-fluorobencil, el cual incrementa la lipofília de la molécula, proporcionó valores de citotoxicidad similares (**46a-d** *vs* **45a-d**).

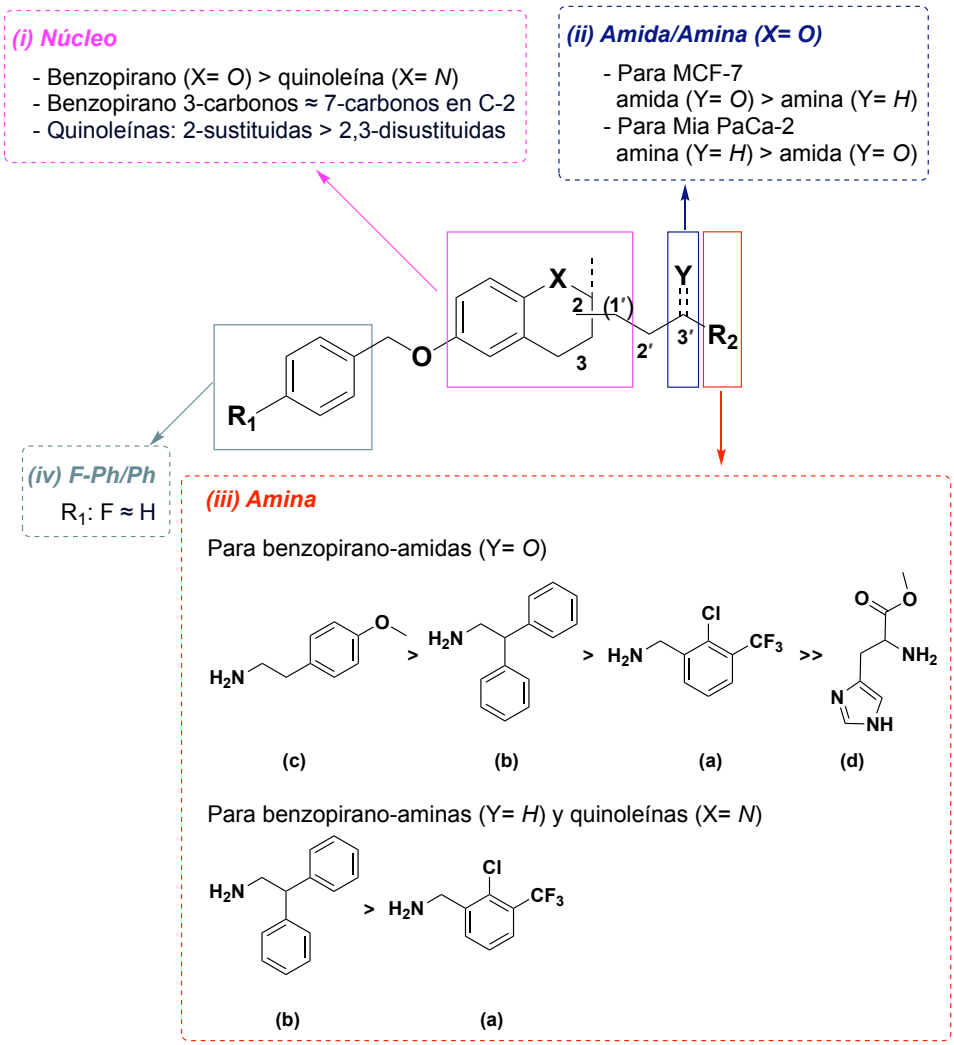


Figura 52. Estudio REA de citotoxicidad de los derivados nitrogenados.

En definitiva, se han sintetizado 18 nuevas moléculas con núcleo benzopirano o quinoleínas en los que se han introducido un átomo de nitrógeno en la cadena lateral en forma de grupo amida o amina, con el fin de explorar su potencial citotóxico frente a diferentes líneas celulares tumorales de humano y establecer un estudio REA. Cabe señalar que el núcleo benzopirano con función amida en la cadena lateral dio los agentes citotóxicos más prometedores. Por el contrario, solo la quinoleína sustituida en posición C-2, **57b**, conteniendo el motivo 2,2-difeniletilamina, fue activa frente a la mayoría de las líneas celulares ensayadas. Además, A2058 (melanoma) fue la línea celular más sensible a los compuestos estudiados, mientras que Mia PaCa-2 (páncreas) fue la menos sensible. Por ello, los derivados benzopirano-amida, emergen como potenciales candidatos en el desarrollo de compuestos citotóxicos que podrían resultar útiles en la terapia anticancerosa en humanos.

III.3. Parte experimental

III.3.1 Equipos utilizados Capítulo II; sección II.5.1 Equipos utilizados, (*véase página 60*).

III.3.2 Síntesis de benzopiranos y quinoleínas

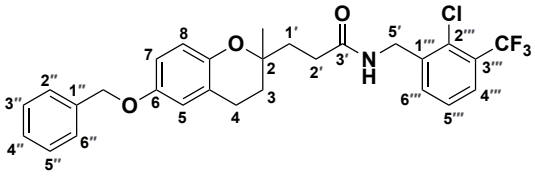
Síntesis de benzopiranos

*(Etilpropanoato)-6-(hidroxi)-2-(metil)-dihidrobenzopirano (**1**).* **Capítulo II; sección II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina** (*véase página 61*).

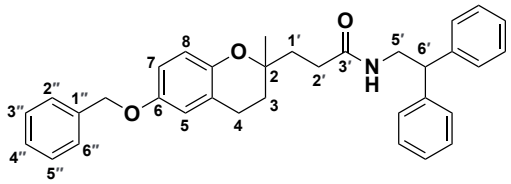
*6-(Benciloxi)-2-(etilpropanoato)-2-metil-dihidrobenzopirano (**2**)*. **Capítulo II; sección II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina** (*véase página 62*).

*2-(Etilpropanoato)-6-(p-fluorobenciloxi)-2-metil-dihidrobenzopirano (**3**).* **Capítulo II; sección II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina** (*véase página 62*).

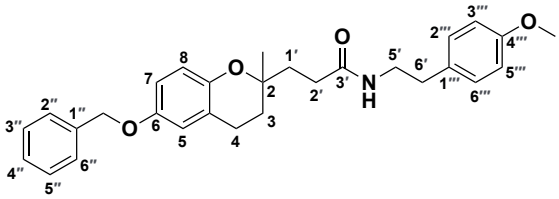
Procedimiento general para la obtención de benzopirano-amidas (45a-d, 46a-d). Los derivados con función éster **2** (95,7 mg; 0,27 mmol) y **3** (100,6 mg; 0,27 mmol) se hidrolizaron con una solución acuosa de KOH al 20% durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se evaporó en rotavapor para dar los correspondientes ácidos carboxílicos, los cuales, sin purificar, fueron disueltos con CH_2Cl_2 anhidro, tratados con $SOCl_2$ (0,15 mL; 2,06 mmol) y sometidos a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó para obtener los cloruros de ácido, que se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. El correspondiente cloruro de ácido se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (1mL) y se añadieron 0,35 mmol de las diferentes aminas (2,2-difeniletilamina, 2-cloro-3-trifluorometilbencilamina, *p*-metoxifenetilamina o metilhistidinato), 4-DMAP (2,4 mg; 0,02 mmol) y Et_3N (19 μL; 0,14 mmol), en un baño de hielo durante 1 h bajo N_2. Posteriormente, se añadió una solución acuosa con HCl al 5% (1.5 mL) y se realizó una extracción L/L con CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa al 5% de $NaHCO_3$ (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad para dar las amidas **45a-d** y **46a-d** como aceites incoloros.



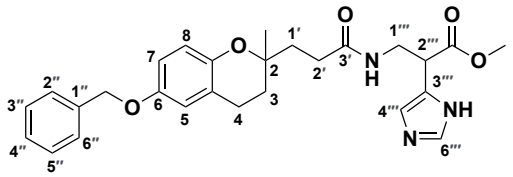
*6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil) propanamida)]dihidrobenzopirano (**45a**)* (52%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.57 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.45-7.28 (m, 6H, OCH_2*Ph*, CH-4'''), 6.74 (dd, *J*= 8.7, 2.9 Hz, 1H, CH-7), 6.68 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H, CH-5), 6.63 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH-8), 6.08 (t, *J*= 6.0 Hz, 1H, *NH*CO), 4.98 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.56 (d, *J*= 6.1 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.86-2.63 (m, 2H, CH_2-4), 2.41 (t, *J*= 7.9 Hz, 2H, CH_2-2'), 2.06-1.88 (m, 2H, CH_2-1'), 1.88-1.69 (m, 2H, CH_2-3), 1.24 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1 (NH*C*O), 152.3 (C-6), 147.7 (C-8a), 138.2 (C-1'''), 137.4 (C-1''), 133.7 (CH-6'''), 131.7 (C-2'''), 129.0 (d, J_{CF}= 29.5 Hz, C-3'''), 128.5, 127.8 y 127.4 (5C, CH-*Ph*), 126.9 (CH-5'''), 126.8 (CH-4'''), 122.9 (q, J_{CF}= 272.8 Hz, CF_3), 121.5 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.2 (CH-7), 114.5 (CH-8), 74.9 (C-2), 70.6 (O*CH*$_2$Ph), 41.5 (CH_2-5'), 35.1 (CH_2-1'), 31.2 (CH_2-3), 30.6 (CH_2-2'), 23.6 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{28}H_{28}ClF_3NO_3$ $[M+H]^+$ 518.1704, encontrado: 518.1702.



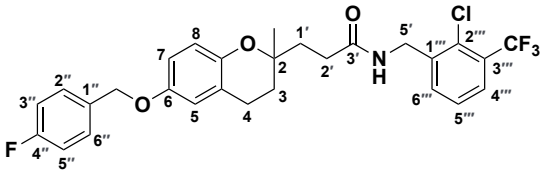
*6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)propanamida]dihidrobenzopirano (**45b**)* (52%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50-7.20 (m, 15H, 2x*Ph*, OCH_2*Ph*), 6.74 (dd, *J*= 8.7, 2.9 Hz, 1H, CH-7), 6.68 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H, CH-5), 6.62 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH-8), 5.51 (t, *J*= 5.9 Hz, 1H, *NH*CO), 5.01 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.19 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, CH-6'), 3.96-3.86 (m, 2H, CH_2-5'), 2.76 (m, 2H, CH_2-4), 2.23 (t, *J*= 7.9 Hz, 2H, CH_2-2'), 1.97-1.78 (m, 2H, CH_2-1'), 1.75-1.65 (m, 2H, CH_2-3), 1.19 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3 (NH*C*O), 152.2 (C-6), 147.7 (C-8a), 141.7 (2C, C-*Ph*), 137.4 (C-1''), 128.4, 128.0, 127.9 y 126.7 (10C, CH-*Ph*), 128.6, 127.7 y 127.4 (5C, CH-*Ph*), 121.3 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.0 (CH-7), 114.4 (CH-8), 74.5 (C-2), 70.6 (O*CH*$_2$Ph), 50.4 (CH-6'), 43.7 (CH_2-5'), 34.2 (CH_2-1'), 31.0 (CH_2-3), 28.4 (CH_2-2'), 23.6 (CH_3-2), 22.2 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{34}H_{36}NO_3$ $[M+H]^+$ 506.2690, encontrado: 506.2693.



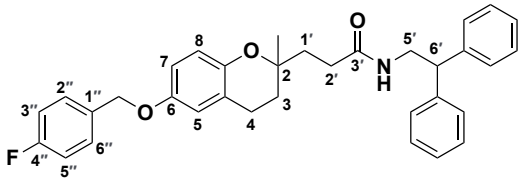
*6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(p-metoxifenetil)propanamida)] dihidrobenzopirano **(45c)*** (11%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.28 (m, 5H, OCH_2*Ph*), 7.09 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, CH-2''', CH-6'''), 6.83 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, CH-3''', CH-5'''), 6.73 (dd, *J*= 8.7, 2.9 Hz, 1H, CH-7), 6.69 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H, CH-5), 6.63 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH-8), 5.79 (brs, 1H, *NH*CO), 4.98 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 3.78 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3.47 (q, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.82-2.67 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-6'), 2.40-2.28 (m, 2H, CH_2-2'), 1.93-1.77 (m, 2H, CH_2-1'), 1.75-1.62 (m, 2H, CH_2-3), 1.23 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3 (NH*C*O), 158.3 (C-4'''), 152.3 (C-6), 147.7 (C-8a), 137.4 (C-1''), 130.7 (C-1'''), 129.7 (2C, CH-2''', CH-6'''), 128.5, 127.8 y 127.4 (5C, CH-*Ph*), 121.6 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.2 (CH-7), 114.5 (CH-8), 114.0 (2C, CH-3''', CH-5'''), 75.0 (C-2), 70.6 (O*CH*$_2$Ph), 55.2 (O*CH*$_3$), 41.0 (CH_2-5'), 35.2 (CH_2-1'), 34.6 (CH_2-6'), 31.1 (CH_2-3), 30.6 (CH_2-2'), 23.6 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{29}H_{34}NO_4$ $[M+H]^+$ 460.2482, encontrado: 460.2480.



*6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)propanamida)] dihidrobenzopirano **(45d)*** (24%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.28 (m, 7H, CH-4''', CH-6''', OCH_2*Ph*), 6.79-6.63 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.98 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 3.71 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3.33-2.93 (m, 3H, CH-1''', CH_2-2'''), 2.80-2.66 (m, 2H, CH_2-4), 2.57-2.48 (m, 2H, CH_2-2'), 2.06-1.70 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.26 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 172.9 (NH*C*O), 152.3 (C-6), 147.7 (C-8a), 137.4 (C-1''), 134.7 (CH-6'''), 127.8, 127.5 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 121.4 (C-4a), 118.9 (CH-4'''), 117.7 (CH-5), 115.1 (CH-7), 114.5 (CH-8), 74.6 (C-2), 70.6 (O*CH*$_2$Ph), 60.9 (CH-1'''), 52.9 (O*CH*$_3$), 34.3 (CH_2-1'), 31.1 (CH_2-3), 30.0 (CH_2-2'''), 28.4 (CH_2-2'), 23.6 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{27}H_{32}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 478.2342, encontrado: 478.2349.

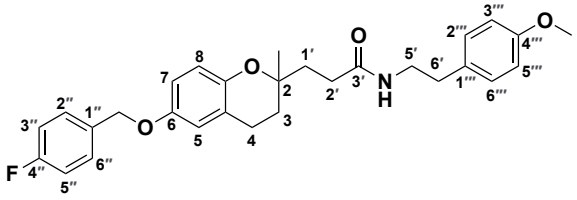


*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil) propanamida)]dihidrobenzopirano (**46a**)* (24%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.56 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.44-7.31 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.10-6.99 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.71 (dd, *J*= 8.7, 2.9 Hz, 1H, CH-7), 6.66 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H, CH-5), 6.63 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH-8), 6.14 (m, 1H, *NH*CO), 4.93 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.56 (d, *J*= 6.1 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.80-2.69 (m, 2H, CH_2-4), 2.41 (t, *J*= 7.9 Hz, 2H, CH_2-2'), 2.06-1.85 (m, 2H, CH_2-1'), 1.85-1.69 (m, 2H, CH_2-3), 1.24 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1 (NH*C*O), 162.5 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4''), 152.1 (C-6), 147.8 (C-8a), 138.2 (C-1'''), 133.7 (CH-6'''), 133.2 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1''), 131.3 (C-2'''), 129.3 (d, 2C, J_{CF}= 8.1 Hz, CH-2'', CH-6''), 129.0 (d, J_{CF}= 30.8 Hz, C-3'''), 126.9 (CH-5'''), 126.8 (CH-4'''), 122.9 (q, J_{CF}= 271.7 Hz, CF_3), 121.6 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.4 (d, 2C, J_{CF}= 21.4 Hz, CH-3'', CH-5''), 115.2 (CH-7) 114.5 (CH-8), 74.9 (C-2), 70.0 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 41.5 (CH_2-5'), 35.1 (CH_2-1'), 31.2 (CH_2-3), 30.6 (CH_2-2'), 23.6 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{28}H_{27}ClF_4NO_3$ $[M+H]^+$ 536.1610, encontrado: 536.1616.

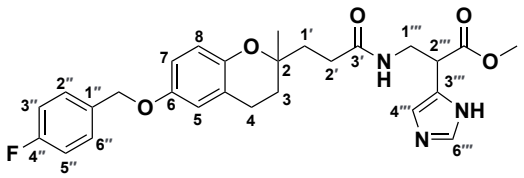


*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)propanamida]dihidrobenzopirano (**46b**)* (25%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.38 (m, 2H, CH-2'', CH-6''), 7.36-7.20 (m, 10H, 2x*Ph*), 7.15-7.02 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.74 (dd, *J*= 8.7, 2.9 Hz, 1H, CH-7), 6.69 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H, CH-5), 6.63 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH-8), 5.66 (bt, 1H, *NH*CO), 4.97 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.19 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H, CH-6'), 3.96-3.86 (m, 2H, CH_2-5'), 2.77-2.63 (m, 2H, CH_2-4), 2.28 (t, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-2'), 1.92-1.78 (m, 2H, CH_2-1'), 1.76-1.67 (m, 2H, CH_2-3), 1.22 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2 (NH*C*O), 162.5 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4''), 152.1 (C-6), 147.8 (C-8a), 141.7 (2C, C-*Ph*), 133.2 (d, J_{CF} = 3.3 Hz, C-1''), 129.3 (d, 2C, J_{CF} = 8.3 Hz, CH-2'', CH-6''), 128.7, 128.0, 128.0 y 126.8 (10C, CH-*Ph*), 121.6 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.4 (d, 2C, J_{CF} = 21.5 Hz, CH-3'', CH-5''), 115.2 (CH-7), 114.5 (CH-8), 74.9 (C-2), 70.0 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 50.5 (CH-6'), 43.8 (CH_2-5'), 35.1 (CH_2-1'), 31.1 (CH_2-3), 30.6 (CH_2-2'), 23.6 (CH_3-2), 22.3

(CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{34}H_{35}FNO_3$ $[M+H]^+$ 524.2595, encontrado: 524.2583.



6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(p-metoxifenetil)propanamida)]dihidrobenzo-pirano (***46c***) (36%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.33 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.13-7.00 (m, 4H, CH-3", CH-5", CH-2'", CH-6'"), 6.84 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, CH-3'", CH-5'"), 6.72 (dd, *J*= 8.7, 2.9 Hz, 1H, CH-7), 6.67 (d, *J*= 2.9 Hz, 1H, CH-5), 6.64 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH-8), 5.54 (brs, 1H, *NH*CO), 4.94 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 3.79 (s, 3H, O*CH*$_3$), 3.53-3.40 (m, 2H, CH_2-5'), 2.79-2.68 (m, 4H, CH_2-4, CH_2-6'), 2.35-2.23 (m, 2H, CH_2-2'), 2.02-1.86 (m, 2H, CH_2-1'), 1.82-1.71 (m, 2H, CH_2-3), 1.23 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9 (NH*C*O), 162.5 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, CH-4"), 158.2 (C-4'"), 152.1 (C-6), 147.8 (C-8a), 133.2 (d, J_{CF}= 3.1 Hz, C-1"), 130.8 (C-1'"), 129.7 (2C, CH-2'", CH-6'"), 129.3 (d, 2C, J_{CF}= 8.2 Hz, CH-2", CH-6"), 121.6 (C-4a), 117.7 (CH-5), 115.4 (d, 2C, J_{CF}= 21.4 Hz, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7), 114.5 (CH-8), 114.0 (2C, CH-3'", CH-5'"), 75.0 (C-2), 70.0 (O*CH*$_2$Ph-p-F), 55.2 (O*CH*$_3$), 40.7 (CH_2-5'), 35.1 (CH_2-1'), 34.7 (CH_2-6'), 31.1 (CH_2-3), 30.8 (CH_2-2'), 23.7 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{29}H_{33}FNO_4$ $[M+H]^+$ 478.2393, encontrado: 478.2347.

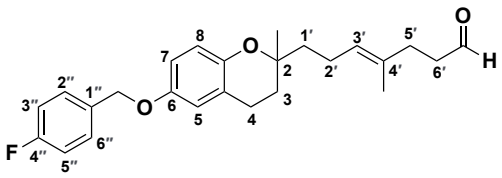


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)propanamida)] dihidrobenzopi-rano (***46d***) (25%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.44 (m, 1H, CH-6'"), 7.44-7.32 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.11-6.93 (m, 3H, CH-3", CH-5", CH-4'"), 6.78-6.51 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.92 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.34-2.97 (m, 3H, CH-1'", CH_2-2'"), 2.84-2.62 (m, 2H, CH_2-4), 2.53-2.34 (m, 2H, CH_2-2'), 1.99-1.55 (m, 4H, CH_2-3, CH_2-1'), 1.20 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6 (NH*C*O), 162.5 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, CH-4"), 152.0 (C-6), 147.9 (C-8a), 134.2 (CH-6'"), 133.1 (d, J_{CF}= 3.1 Hz, C-1"), 129.3 (d, 2C, J_{CF}= 8.2 Hz, CH-2", CH-6"), 121.7 (C-4a), 118.8 (CH-4'"), 117.7 (CH-5), 115.4 (d, 2C, J_{CF}= 21.4 Hz, CH-3", CH-5"), 115.3 (CH-7), 114.5 (CH-

8), 75.0 (C-2), 70.0 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 61.1 (CH-1'''), 52.6 (OCH_3), 35.0 (CH_2-1'), 31.0 (CH_2-3), 30.5 (CH_2-2'), 29.7 (CH_2-2'''), 23.6 (CH_3-2), 22.3 (CH_2-4). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{27}H_{31}FN_3O_5$ $[M+H]^+$ 496.2242, encontrado: 496.2252.

Procedimiento general para la síntesis de aldehídos (***5*** y ***48***). Los compuestos **3** (237 mg; 0,67 mmol) o **47** (295 mg; 0,67 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) y se sometieron a agitación durante 10 min a −78 ºC bajo N_2. A la solución se añadieron, gota a gota, 2,7 mL de solución del reactivo DIBAL-H 1.0 M en THF. La reacción se detuvo tras añadir 5 mL de MeOH y, tras 15 min, se añadieron 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl. La reacción se agitó durante 10 min adicionales a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Al residuo se le añadió agua y se realizó una extracción L/L con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para proporcionar los aldehídos correspondientes **5** (203 mg; 0,62 mmol; 92%) y **48** (214 mg; 0,54 mmol; 80%) como aceites incoloros.

6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-propanal-dihidrobenzopirano (***5***). **Capítulo II; sección II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina** (*véase página 63*).

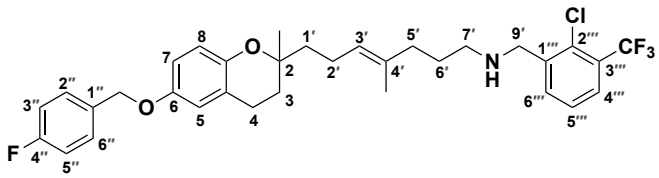


6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-(4-metil-hept-4-enal)-dihidrobenzopirano (***48***). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H, CHO), 7.42-7.36 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.09-7.03 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.73-6.67 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 5.14 (t, *J*= 7.0 Hz, 1H, CH-3'), 4.94 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 2.74 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H, CH_2-4), 2.50-2.47 (m, 2H, CH_2-6'), 2.33-2.30 (m, 2H, CH_2-5'), 2.16-2.08 (m, 2H, CH_2-2'), 1.86-1.73 (m, 2H, CH_2-3), 1.71-1.54 (m, 5H, CH_2-1', CH_3-4'), 1.27 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 202.6 (CHO), 162.4 (d, J_{CF}= 244 Hz, C-4"), 151.9 (C-6), 148.2 (C-8a), 133.4 (C-4'), 133.3 (d, J_{CF}= 3 Hz, C-1"), 129.2 (d, 2C, J_{CF}= 8 Hz, CH-2", CH-6"), 124.9 (C-3'), 121.7 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.3 (d, 2C, J_{CF}= 25 Hz, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7) 114.4 (CH-8), 75.6 (C-2), 70.1 (OCH_2Ph-*p*-F), 42.1 (CH_2-6'), 39.2 (CH_2-1'), 31.8 (CH_2-5'), 31.0 (CH_2-3), 24.1 (CH_3-2), 22.4 (CH_2-2'), 22.2 (CH_2-4), 16.0 (CH_3-4'). EIMS *m/z* (%) 396.50 $[M]^+$.

Procedimiento general para la síntesis de benzopirano-aminas (***8a, 8b, 49a, 49b***). La mezcla del aldehído **5** (300 mg; 0,9 mmol) o **48** (357 mg; 0,9 mmol) y 1,5 mmol de las aminas 2,2-difeniletilamina o 2-cloro-3-(trifluorometil)-bencilamina, en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), se sometió a agitación durante 15 min a temperatura ambiente bajo N_2. Posteriormente, se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1,95 mmol) y una gota de ácido acético y la solución se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (15 mL) y se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener los compuestos **8a**, **8b**, **49a** y **49b**.

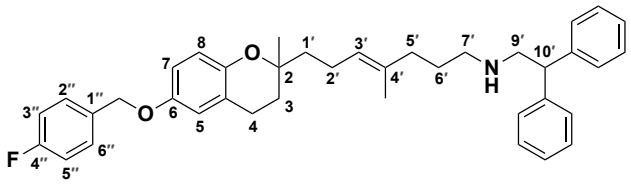
*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8a**)*. **Capítulo II; sección II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina** (*véase página 68*).

*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8b**)*. **Capítulo II; sección II.5.2.1 Síntesis de benzopiranos 2-alquilamina** (*véase página 68*).

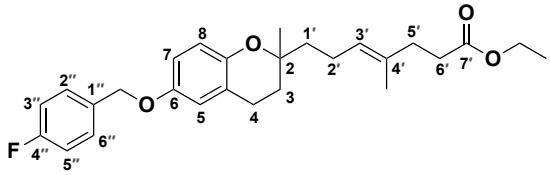


*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49a**)* (80%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.52 (m, 2H, CH-5''', CH-6'''), 7.43-7.32 (m, 3H, CH-2'', CH-6'', CH-4'''), 7.13-7.01 (m, 2H, CH-3'', CH-5''), 6.73-6.66 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 5.12 (t, *J*= 6.6 Hz, 1H, CH-3'), 4.94 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.00 (s, 2H, CH_2-9'), 2.72 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H, CH_2-4), 2.64 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H, CH_2-7'), 2.15-1.96 (m, 4H, CH_2-2', CH_2-5'), 1.86-1.71 (m, 2H, CH_2-3), 1.71-1.50 (m, 7H, CH_2-1', CH_3-4', CH_2-6'), 1.27 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 246.0 Hz, C-4''), 151.9 (C-6), 148.2 (C-8a), 139.1 (C-1'''), 134.4 (C-4'), 133.6 (CH-6'''), 133.3 (d, J_{CF}= 3.2 Hz, C-1''), 131.9 (C-2'''), 129.3 (d, 2C, J_{CF}= 8.2 Hz, CH-2'', CH-6''), 128.6 (C-3'''), 126.6 (2C, CH-4''', CH-5'''), 124.8 (CH-3'), 122.9 (q, J_{CF}= 272.5 Hz, CF_3), 121.7 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.4 (d, 2C, J_{CF}= 21.5 Hz, CH-3'', CH-5''), 115.2 (CH-7), 114.4 (CH-8), 75.6 (C-2), 70.0 (O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 50.4 (CH_2-9'), 48.5 (CH_2-7'), 39.3 (CH_2-1'), 37.0 (CH_2-5'), 30.9 (CH_2-3), 27.4 (CH_2-6'), 24.1 (CH_3-2), 22.4

(CH_2-4), 22.1 (CH_2-2'), 15.7 (CH_3-4'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{33}H_{37}ClF_4NO_2$ $[M+H]^+$ 590.2443, encontrado: 590.2446.

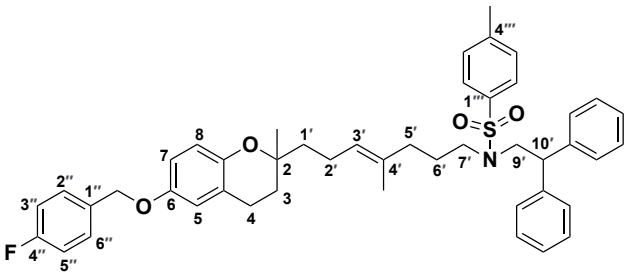


*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2,2-difeniletilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49b**)* (69%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.33 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.35-7.14 (m, 10H, 2x*Ph*), 7.11-6.99 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.75-6.63 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 5.01 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H, CH-3'), 4.94 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph-*p*-F), 4.28 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-10'), 3.27 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-9'), 2.72 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H, CH_2-4), 2.66-2.48 (m, 2H, CH_2-7'), 2.05 (q, *J*= 8.0 Hz, 2H, CH_2-2'), 1.94-1.85 (m, 2H, CH_2-5'), 1.85-1.63 (m, 2H, CH_2-3), 1.64-1.44 (m, 7H, CH_2-1', CH_3-4', CH_2-6'), 1.28 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4"), 151.9 (C-6), 148.2 (C-8a), 142.4 (2C, C-*Ph*), 134.4 (C-4'), 133.3 (d, J_{CF}= 3.0 Hz, C-1"), 129.3 (d, 2C, J_{CF}= 8.2 Hz, CH-2", CH-6"), 128.7, 128.0 y 126.7 (10C, CH-*Ph*), 124.6 (CH-3'), 121.7 (C-4a), 117.6 (CH-5), 115.4 (d, 2C, J_{CF}= 21.3 Hz, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7) 114.4 (CH-8), 75.6 (C-2), 70.0 (OCH_2Ph-*p*-F), 53.9 (CH_2-9'), 50.5 (CH-10'), 49.0 (CH_2-7'), 39.3 (CH_2-1'), 37.0 (CH_2-5'), 30.9 (CH_2-3), 27.1 (CH_2-6'), 24.1 (CH_3-2), 22.4 (CH_2-4), 22.1 (CH_2-2'), 15.7 (CH_3-4'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{39}H_{45}FNO_2$ $[M+H]^+$ 578.3429, encontrado: 578.3438.



6-(p-Flurobenciloxi-2-metil-2-((4'-metil)etilhept-3'-enoato)-dihidrobenzopirano (**47**). La solución del aldehído **5** (150 mg; 0,46 mmol) en THF anhidro (5 mL) se trató con una solución 0,5 M de bromuro de isopropenilmagnesio (5,6 mL; 1,55 mmol). La mezcla se sometió a agitación durante 3 h a −78ºC. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se agitó 15 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido (192 mg), se trató con 10 mL de trietilortoacetato y cantidades catalíticas de ácido isobutírico (3 gotas). La mezcla se agitó

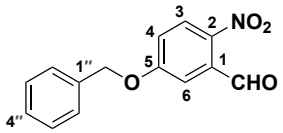
durante 2 h a 140ºC. Después de enfriar, la mezcla se concentró en rotavapor para eliminar el exceso de trietilortoacetato. A continuación, se añadió agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 15 mL), se deshidrató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 98:2) para rendir el éster **47** (96 mg; 0,22 mmol; 48%) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.36 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.09-7.06 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.73-6.66 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 5.14 (t, *J*= 7.0 Hz, 1H, CH-3'), 4.94 (s, 2H, OCH_2Ph-*p*-F), 4.11 (q, *J*= 7.4 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 2.72 (t, *J*= 6.8, 2H, CH_2-4), 2.41-2.35 (m, 2H, CH_2-6'), 2.29-2.27 (m, 2H, CH_2-5'), 2.09-2.05 (m, 2H, CH_2-2'), 1.84-1.72 (m, 2H, CH_2-3), 1.66-1.60 (m, 2H, CH_2-1'), 1.60 (s, 3H, CH_3-4'), 1.27 (s, 3H, CH_3-2), 1.23 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4 (CO), 162.4 (d, J_{CF} = 244.0 Hz, C-4"), 151.9 (C-6), 148.2 (C-8a), 133.5 (C-4'), 133.3 (d, J_{CF}= 3.0 Hz, C-1"), 129.2 (d, 2C, J_{CF}= 8.3 Hz, CH-2", CH-6"), 124.9 (C-3'), 121.7 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.3 (d, 2C, J_{CF}= 24.8 Hz, CH-3", CH-5"), 115.2 (CH-7), 114.4 (CH-8), 75.6 (C-2), 70.1 (OCH_2Ph-*p*-F), 60.2 ($CO_2CH_2CH_3$), 39.2 (CH_2-6'), 34.6 (CH_2-1'), 33.2 (CH_2-5'), 30.9 (CH_2-3), 24.1 (CH_3-2), 22.4 (CH_2-2'), 22.2 (CH_2-4), 15.8 (CH_3-4'), 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{27}H_{34}FO_4$ $[M+H]^+$ 441.2436, encontrado: 441.2441.



*6-(p-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2,2-difeniletil-p-metilbenceno-sulfonamida)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**50b**).* La mezcla de la amina secundaria **49b** (75 mg; 0,13 mmol) con cloruro de 4-toluensulfonilo (24,8 mg; 0,13 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro y Et_3N (0,1 mL). La solución se agitó en un baño de hielo durante 2 h bajo N_2. Las fases orgánicas se lavaron con H_2O (3 × 10 mL), se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 8:2) para obtener el derivado **50b** (29 mg; 0,04 mmol; 32%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.52 (m, 2H, CH-2''', CH-6'''), 7.40-7.34 (m, 2H, CH-2", CH-6"), 7.30-7.16 (m, 12H, 2x*Ph*, CH-3''', CH-5'''), 7.10-6.98 (m, 2H, CH-3", CH-5"), 6.75-6.63 (m, 3H, CH-5, CH-7, CH-8), 4.98-4.90 (m, 3H, CH_2-3', OCH_2Ph-*p*-F), 4.29 (t, *J*= 7.8 Hz, 1H, CH-10'), 3.74 (d, *J*= 7.8 Hz, 2H, CH_2-9'), 2.90-2.79

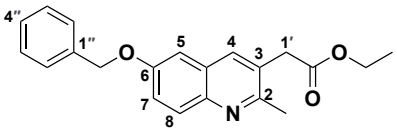
(m, 2H, CH_2-7'), 2.73 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH_2-4), 2.39 (s, 3H, *CH_3*Ph), 2.12-1.98 (m, 2H, CH_2-2'), 1.80-1.49 (m, 6H, CH_2-3, CH_2-1', CH_2-5'), 1.46 (s, 3H, CH_3-4'), 1.34-1.24 (m, 5H, CH_3-2, CH_2-6'). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4 (d, J_{CF}= 245.9 Hz, C-4''), 151.9 (C-6), 148.2 (C-8a), 143.0 (C-4'''), 141.8 (2C, C-*Ph*), 136.9 (C-1'''), 133.9 (C-4'), 133.2 (C-1''), 129.6 (2C, CH-3''', CH-5'''), 129.4 (d, 2C, J_{CF}= 8.3 Hz, CH-2'', CH-6''), 128.6, 128.2 y 126.7 (10C, CH-*Ph*), 127.3 (2C, CH-2''', CH-6'''), 124.7 (CH-3'), 121.7 (C-4a), 117.8 (CH-5), 115.4 (d, 2C, J_{CF}= 21.8 Hz, CH-3'', CH-5''), 115.2 (CH-7), 114.4 (CH-8), 75.6 (C-2), 70.0 (O*CH_2*Ph-*p*-F), 52.7 (CH_2-9'), 50.4 (CH-10'), 48.4 (CH_2-7'), 39.3 (CH_2-1'), 36.5 (CH_2-5'), 30.9 (CH_2-3), 25.8 (CH_2-6'), 24.2 (CH_3-2), 22.4 (CH_2-4), 22.1 (CH_2-2'), 21.5 (*CH_3*Ph), 15.7 (CH_3-4'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{46}H_{51}FNO_4S$ $[M+H]^+$ 732.3517, encontrado: 732.3518.

Síntesis de quinoleínas

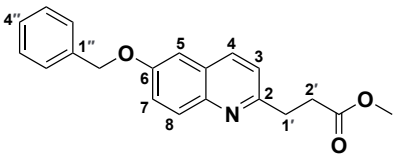


5-(Benciloxi)-2-nitrobenzaldehído (***51***). La mezcla del 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (1 g; 5,98 mmol) y K_2CO_3 (820 mg; 6,51 mmol) se disolvió en 12 mL de DMF bajo N_2, seguido de la adición de cloruro de bencilo (1,51 g; 11,96 mmol). La reacción se sometió a agitación y reflujo durante 4 h y, posteriormente, se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para obtener el compuesto **51** (75 %) como un cristal amarillo. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.46 (s, 1H, CHO), 8.16 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H, CH-3), 7.43-7.39 (m, 6H, CH-6, OCH_2*Ph*), 7.21 (dd, *J*= 9.0, 2.9 Hz, 1H, CH-4), 5.21 (s, 2H, O*C*H_2Ph). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 188.0 (CHO), 162.9 (C-5), 142.5 (C-2), 135.1 (C-1'), 134.6 (C-1), 128.7, 128.1 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 127.3 (CH-3), 119.8 (CH-4), 114.6 (CH-6), 70.8 (O*C*H_2Ph). MS (ESI) *m/z* 256 $[M-H]^+$.

Procedimiento general para la síntesis de quinoleínas 2,3-disustituidas y 2-sustituidas (***52***, ***53***). La solución de 5-(benciloxi)-2-nitrobenzaldehído **51** (500 mg; 1,94 mmol) en EtOH se sometió a agitación durante 30 min a 50ºC bajo N_2. A la solución se añadió hierro en polvo (487,9 mg; 8,37 mmol) seguido de HCl 0,1M (1,2 mL). Después de 30 minutos a reflujo, se añadieron pirrolidina (5,2 mL; 5,83 mmol) y etil levulinato (5,5 mL; 3,89 mmol). La reacción se dejó 3h y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 15 mL), y una solución acuosa de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas se combinaron, se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 8:2) para obtener quinoleínas 2,3-disustituidas (***52***) (261 mg; 0,78 mmol; 40%) y 2-sustituidas (***53***) (261 mg; 0,78 mmol; 40%) sustituidas como cristales amarillos.



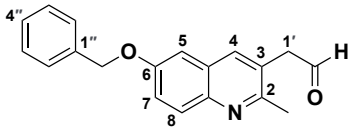
6-(Benciloxi)-2-(metil)-3-(etiletanoato)quinoleína (***52***). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J*= 9.2, 1H, CH-8), 7.83 (s, 1H, CH-4), 7.50-7.35 (m, 6H, CH-7, OCH_2Ph), 7.10 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.17 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.19 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.77 (s, 2H, CH_2-1'), 2.68 (s, 3H, CH_3-2), 1.26 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 ($CO_2CH_2CH_3$), 156.5 (C-6), 155.8 (C-2), 143.2 (C-8a), 136.6 (C-1''), 135.8 (CH-4), 130.0 (CH-8), 128.7, 128.1 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 127.9 (C-4a), 127.0 (C-3), 122.2 (CH-7), 106.3 (CH-5), 70.3 (OCH_2Ph), 61.2 ($CO_2CH_2CH_3$), 39.1 (CH_2-1'), 23.2 (CH_3-2), 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$). MS (ESI) *m/z* 336 $[M+H]^+$.



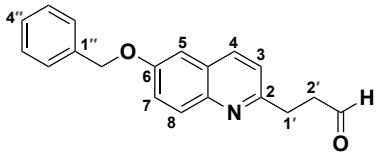
6-(Benciloxi)-2-(etilpropanoato)quinoleína (***53***). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94-7.89 (m, 2H, CH-4, CH-8), 7.50-7.28 (m, 6H, CH-7, OCH_2Ph), 7.23 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, CH-3), 7.10 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.12 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.23 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H, CH_2-1'), 2.86 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, CH_2-2'), 1.22 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, $CO_2CH_2CH_3$). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.1 ($CO_2CH_2CH_3$), 158.1 (C-6), 156.4 (C-2), 143.9 (C-8a), 136.6 (C-1''), 135.2 (CH-4), 130.3 (CH-8), 128.6, 128.1 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 127.6 (C-4a), 122.3 (CH-7), 121.7 (CH-3), 106.6 (CH-5), 70.2 (OCH_2Ph), 60.4 ($CO_2CH_2CH_3$), 33.4 (CH_2-2'), 33.3 (CH_2-1'), 14.2 ($CO_2CH_2CH_3$). MS (ESI) *m/z* 336 $[M+H]^+$.

Procedimiento general para la síntesis de aldehídos (***54***, ***55***). La solución de **52** (200 mg; 0,60 mmol) o **53** (200 mg; 0,60 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) se sometió a agitación durante 10 min a −78 ºC bajo N_2. A la solución se añadieron, gota a gota, 0,9 mL de solución del reactivo DIBAL-H 1.0 M en THF. La reacción se detuvo tras añadir 5 mL de MeOH y, 15 min después, se añadieron 10 mL de una solución saturada de NH_4Cl. La reacción se agitó durante 10 min adicionales a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Al residuo se le añadió agua y se realizó una

extracción L/L con AcOEt (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 9:1) para obtener el correspondiente aldehído **54** (139 mg; 0,48 mmol; 75%) o **55** (151 mg; 0,52 mmol; 50%), respectivamente.



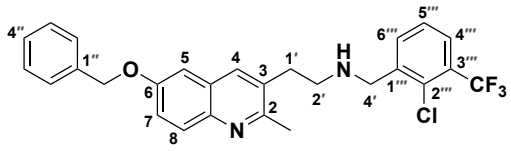
6-(Benciloxi)-3-etanal-2-metilquinoleína (***54***). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (t, *J*= 1.8 Hz, 1H, CHO), 7.95 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H, CH-8), 7.78 (s, 1H, CH-4), 7.58-7.28 (m, 6H, CH-7, OCH_2*Ph*), 7.08 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.15 (s, 2H, O*C*H_2Ph), 3.85 (d, *J*= 1.8 Hz, 2H, CH_2-1'), 2.61 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 198.1 (CHO), 156.7 (C-6), 155.6 (C-2), 143.1 (C-8a), 136.5 (CH-4), 136.4 (C-1''), 129.7 (CH-8), 128.7, 128.2 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 128.0 (C-4a), 125.0 (C-3), 122.6 (CH-7), 106.2 (CH-5), 70.3 (O*C*H_2Ph), 48.1 (CH_2-1'), 23.0 (CH_3-2). MS (ESI) *m/z* 290 $[M-H]^+$.



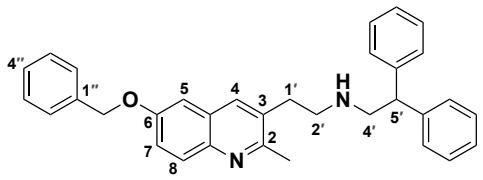
6-(Benciloxi)-2-propanalquinoleína (***55***). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (t, *J*= 1.3 Hz, 1H, CHO), 7.90-7.88 (m, 2H, CH-4, CH-8), 7.51-7.31 (m, 6H, CH-7, OCH_2*Ph*), 7.27 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, CH-3), 7.13 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.18 (s, 2H, O*C*H_2Ph), 3.29 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H, CH_2-1'), 3.04 (td, *J*= 7.1, 1.3 Hz, 2H, CH_2-2'). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 201.8 (CHO), 157.6 (C-6), 156.5 (C-2), 144.0 (C-8a), 136.6 (C-1''), 135.3 (CH-4), 130.4 (CH-8), 128.7, 128.2 y 127.6 (5C, CH-*Ph*), 127.7 (C-4a), 122.4 (CH-7), 121.7 (CH-3), 106.6 (CH-5), 70.3 (O*C*H_2Ph), 42.4 (CH_2-2'), 30.9 (CH_2-1'). MS (ESI) *m/z* 290 $[M-H]^+$.

Procedimiento general para la síntesis de aminas (**56a**, **56b**, **57a** y **57b**). La mezcla del aldehído **54** (130 mg; 0,45 mmol) o **55** (130 mg; 0,45 mmol) y 0,75 mmol de las aminas 2,2-difeniletilamina o 2-cloro-3-(trifluorometil)-bencilamina, en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), se sometió a agitación durante 15 min a temperatura ambiente bajo N_2. Posteriormente, se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (0,98 mmol) y una gota de

ácido acético y la solución se agitó 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (15 mL) y se lavó con H_2O (3 × 10 mL), salmuera (3 × 10 mL), se deshidrató con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5) para obtener los compuestos **56a**, **56b**, **57a** y **57b**.

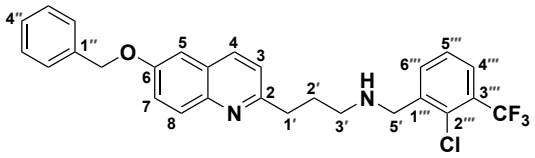


6-(Benciloxi)-3-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)benciletanamina)]-2-metilquinoleína (***56a***) (55%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H, CH-8), 7.79 (s, 1H, CH-4), 7.69-7.57 (m, 3H, CH-4''', CH-5''', CH-6'''), 7.51-7.27 (m, 6H, CH-7, OCH_2*Ph*), 7.07 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.13 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.07 (s, 2H, CH_2-4'), 3.10-2.94 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-2'), 2.69 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5 (C-6), 155.6 (C-2), 142.3 (C-8a), 137.0 (C-1'''), 136.5 (C-1''), 134.7 (CH-4), 133.5 (CH-6'''), 132.0 (C-2'''), 131.3 (C-3), 129.5 (CH-8), 128.6 (C-3'''), 128.6, 128.1 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 128.0 (C-4a), 126.7 (2C, CH-4''', CH-5'''), 122.9 (q, J_{CF}= 274.3 Hz, CF_3), 122.0 (CH-7), 106.0 (CH-5), 70.2 (O*CH*$_2$Ph), 50.4 (CH_2-4'), 48.4 (CH_2-2'), 32.7 (CH_2-1'), 22.7 (CH_3-2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{27}H_{25}ClF_3N_2O$ $[M+H]^+$ 485.1591, encontrado: 485.1583.

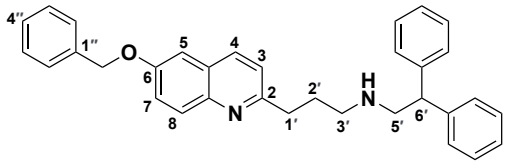


6-(Benciloxi)-3-[N-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína (***56b***) (55%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H, CH-8), 7.66 (s, 1H, CH-4), 7.51-7.37 (m, 6H, CH-7, OCH_2*Ph*), 7.32-7.16 (m, 10H, 2x*Ph*), 7.05 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.20 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.25 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-5'), 3.34 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-4'), 3.03-2.87 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-2'), 2.68 (s, 3H, CH_3-2). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3 (C-6), 155.7 (C-2), 142.6 (C-8a), 142.5 (2C, C-*Ph*), 136.6 (C-1''), 134.1 (CH-4), 131.7 (C-3), 129.7 (CH-8), 128.6, 127.8 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 128.6, 127.9 y 126.6 (10C, 2x*Ph*), 128.1 (C-4a), 121.6 (CH-7), 106.1 (CH-5), 70.2 (O*CH*$_2$Ph), 54.3 (CH_2-4'), 50.9 (CH-5'), 49.2

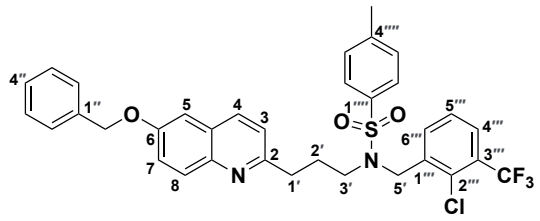
(CH_2-2'), 33.1 (CH_2-1'), 22.9 (CH_3-2). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{33}H_{33}N_2O$ $[M+H]^+$ 473.2587, encontrado: 473.2566.



6-(Benciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)bencilpropanamina)]-quinoleína (***57a***) (72%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) 8.13-8.08 (m, 1H, CH-6'''), 7.99 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, CH-4), 7.69-7.64 (m, 1H, CH-8), 7.50-7.33 (m, 8H, CH-7, CH-4''', CH-5''', OCH_2*Ph*), 7.25-7.22 (m, 1H, CH-3), 7.13 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.16 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.21 (s, 2H, CH_2-5'), 3.15 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH_2-1'), 3.05 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H, CH_2-3'), 2.28-2.16 (m, 2H, CH_2-2'). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (C-2), 156.6 (C-6), 142.9 (C-8a), 137.0 (C-1'''), 136.4 (C-1''), 136.1 (CH-4), 135.0 (CH-6'''), 132.1 (C-2'''), 129.9 (2C, CH-8, C-3'''), 128.7, 128.2 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 127.6 (C-4a), 127.2 (2C, CH-4''', CH-5'''), 122.7 (CH-7), 121.8 (CH-3) 106.7 (CH-5), 70.3 (O*CH*$_2$Ph), 49.0 (CH_2-5'), 48.9 (CH_2-3'), 36.8 (CH_2-1'), 26.8 (CH_2-2'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{27}H_{25}ClF_3N_2O$ $[M+H]^+$ 485.1602, encontrado: 485.1593.



6-(Benciloxi)-2-[N-(2,2-difeniletilpropanamina)] quinoleína (***57b***) (92%). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, CH-4), 7.58 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H, CH-8), 7.57-7.30 (m, 6H, CH-7, OCH_2*Ph*), 7.31-7.01 (m, 11H, 2x*Ph*, CH-3), 7.11 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, CH-5), 5.17 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.54 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, CH-6'), 3.47 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, CH_2-5'), 2.97 (t, *J*= 7.0 Hz, 2H, CH_2-1'), 2.89 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH_2-3'), 2.12 (m, 2H, CH_2-2'). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.5 (C-6), 156.5 (C-2), 143.3 (C-8a), 141.5 (2C, C-*Ph*), 136.5 (C-1''), 135.7 (CH-4), 129.8 (CH-8), 128.8, 127.9 y 127.0 (10C, 2x*Ph*), 128.6, 128.1 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 128.1 (C-4a), 122.5 (CH-7), 121.6 (CH-3), 106.5 (CH-5), 70.2 (O*CH*$_2$Ph), 53.2 (CH_2-5'), 49.2 (CH-6'), 48.5 (CH_2-3'), 35.8 (CH_2-1'), 26.9 (CH_2-2'). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{33}H_{33}N_2O$ $[M+H]^+$ 473.2587, encontrado: 473.2570.



*6-(Benciloxi)-2-[N-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)bencil-p-metil-bencenosulfona-midapropanamina]-quinoleína (**58a**)*. La mezcla de la amina secundaria **57a** (140 mg; 0,29 mmol) con cloruro de 4-toluensulfonilo (55,3 mg; 0,29 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro y Et_3N (0,1 mL). La solución se agitó en un baño de hielo durante 2 h bajo N_2. Las fases orgánicas se lavaron con H_2O (3 × 10 mL), se deshidrataron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt, 8:2) para obtener el derivado **58a** (118 mg; 0,18 mmol; 62%). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.75 (m, 2H, CH-4, CH-6'''), 7.69-7.61 (m, 3H, CH-8, CH-2'''', CH-6''''), 7.50-7.25 (m, 12H, CH-3, CH-5, CH-7, CH-4''', CH-5''', CH-3'''', CH-5'''', OCH_2*Ph*), 5.22 (s, 2H, O*CH*$_2$Ph), 4.48 (s, 2H, CH_2-5'), 3.35-3.22 (m, 4H, CH_2-1', CH_2-3'), 2.43 (s, 3H, *CH*$_3$Ph), 2.09-1.98 (m, 2H, CH_2-2'). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (C-2), 156.6 (C-6), 143.0 (2C, C-8a, C-4''''), 137.1 (2C, C-1''', C-1''''), 136.3 (C-1''), 136.1 (CH-4), 135.1 (CH-6'''), 132.2 (C-2'''), 129.9 (2C, CH-8, C-3'''), 128.9 (2C, CH-3'''', CH-5''''), 128.9, 128.2 y 127.5 (5C, CH-*Ph*), 127.5 (C-4a), 127.2 (2C, CH-2'''', CH-6''''), 126.8 (2C, CH-4''', CH-5'''), 121.9 (2C, CH-3, CH-7) 106.9 (CH-5), 70.6 (O*CH*$_2$Ph), 50.4 (CH_2-5'), 49.3 (CH_2-3'), 31.3 (CH_2-1'), 28.8 (CH_2-2'), 21.5 (*CH*$_3$Ph). HRMS (ESI) *m/z* calculado para $C_{34}H_{31}ClF_3N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 639.1691, encontrado: 639.1682.

III.3.3 Estudios *in-vitro*

La citotoxicidad de los compuestos sintetizados se evaluó frente a diferentes líneas celulares cancerosas de humano: carcinoma pulmonar (A549, CCL-185 ATCC), melanoma (A2058, CRL-3601 ATCC), carcinoma hepatocelular (HepG2, HB-8065 ATCC), carcinoma de mama (MCF-7, HTB-22 ATCC) y carcinoma pancreático (Mia PaCa-2, CRL-1420 ATCC) mediante ensayos MTT de viabilidad celular. Esta prueba colorimétrica se basa en la reducción de la sal de tetrazol amarilla (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5,-difenil tetrazolio) a cristales púrpura de formazán por la actividad hidrogenasa en células metabólicamente activas. La viabilidad celular se relaciona con el color de la solución: cuanto más púrpura, mayor número de células viables. La cuantificación se realiza por medición de la absorbancia.

En el ensayo se obtuvieron curvas de 10 puntos con diluciones 1:2 con concentración inicial de partida de 40 µg/mL. Las mediciones se realizaron por triplicado. Las células se sembraron a razón de 4.000 células/pocillo en una placa de 384 pocillos (CorningTM 3701) durante 24 h y los compuestos se añadieron con un Echo® 550 (Beckman Coulter) que permite la transferencia de volúmenes de muestra ultrabajos (nanolitros). Las células se incubaron durante 72 h [152]. Se utilizó MMS (metilmetanosulfonato, Sigma-Aldrich, 2 mM) como control positivo y dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,5% como control negativo. Después de la adición de 0,5 mg/mL de tinte MMT (bromuro de tetrazolio azul de tiazolilo, ACROS Organics), las células se incubaron durante 2 a 3 horas y se eliminó el sobrenadante. Los cristales de formazán resultantes finalmente se disolvieron con 50 µl de DMSO (100%) y se leyó la absorbancia a 570 nm con el lector de placas multimodo Envision (Revvity) y los resultados se analizaron utilizando el software Genedata Screener (Genedata, Inc., Basilea, Suiza).

Los resultados se muestran en porcentaje de actividad normalizada para los controles negativos (DMSO) y positivos (MMS) considerados como la escala de referencia establecida entre 0 y -100, respectivamente. Tras la normalización, se calculó la mitad de la dosis efectiva máxima (ED_{50}; µg/mL) de los compuestos (EC_{50}). Los resultados se resumen en la **Tabla 6** (benzopiranos) y la **Tabla 7** (quinoleínas), respectivamente (*véase* **Capítulo III, sección III.2.2 Estudios *in-vitro*: MTT**; páginas 145 y 146).

Conclusiones

Conclusiones

1. Se han sintetizado derivados con núcleos benzopirano y quinoleína alquilnitrogenados con el fin de evaluar su actividad para receptores dopaminérgicos y/o serotoninérgicos, así como su citotoxicidad frente a líneas celulares tumorales (**Conclusión general**).

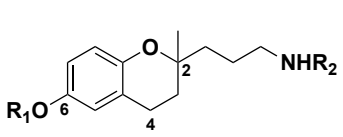
2. Se han sintetizado **benzopiranos 2-alquilamina y benzopiranos 2,4-dialquilamina** con diferentes motivos amina mediante una secuencia de reacciones entre las que destacan la condensación aldólica, la adición intramolecular *oxa*-Michael, aminación reductiva y desprotección de las funciones oxigenadas (**Capítulo II**).

3. De los **benzopiranos 2-alquilamina** sintetizados, cabe destacar que los derivados **9b**, **9e**, **9f** y **11**, dieron los mejores resultados en los ensayos de competición frente a radioligandos para receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Los ensayos funcionales mostraron que **9b**, **9e** y **11** se comportan como antagonistas 5-HT_{2A} y agonistas parciales D_2. Las curvas de dosis-respuesta de **9b** sobre dopamina confirmaron el carácter de agonista parcial, análogo al aripiprazol y a la nueva generación de antipsicóticos. En cuanto a los **benzopiranos 2,4-dialquilamina**, estos proporcionaron mejores valores de afinidad que sus análogos 2-alquilamina. Los derivados con el fenol libre **23b**, **23d**, **23e**, **37d** y **44b** dieron los mejores valores de K_i. Los estudios de modelización molecular fueron en concordancia con estos hallazgos (**Capítulo II**).

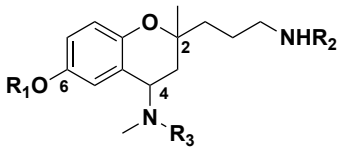
4. Se han sintetizado **benzopiranos y quinoleínas alquilnitrogenados** con función amina o amida mediante una secuencia de reacciones entre las que destacan la reacción de Grignard, un reordenamiento de cadena Johnson-Claisen y la reacción de Friedländer (**Capítulo III**).

5. La línea celular A2058 (melanoma) fue la más sensible a los compuestos estudiados, mientras que Mia PaCa-2 (páncreas) fue la menos sensible. Los derivados benzopirano-amida dieron los valores más bajos de ED_{50}, resultando así los agentes citotóxicos más prometedores. Por su parte, los derivados quinoleína fueron en general dos veces menos citotóxicos que sus análogos benzopirano (**Capítulo III**).

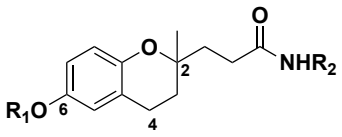
6. En la presente tesis se han desarrollado nuevas moléculas bioactivas de estructura benzopiranos 2-alquilamina y 2,4-dialquilamina con actividad agonista parcial o antagonista hD_2 y antagonistas serotoninérgicos $h5\text{-}HT_{2A}$ como potenciales agentes neurolépticos útiles en el abordaje de trastornos neurológicos. Por otra parte, hemos obtenido moléculas de estructura benzopirano-amida con potencial efecto citotóxico frente a distintas líneas celulares tumorales, y en especial en cáncer de melanoma (**Conclusión final**).



Benzopirano 2-alquilamina



Benzopirano 2,4-dialquilamina



Benzopirano-amidas

Bibliografía

Bibliografía

[1] Cortes D. Metabolitos Secundarios Activos. Los medicamentos que nos proporciona la Naturaleza. Valencia: Diego Cortes; 2017.

[2] Xiu C, Hua Z, Xiao Bs, *et al*. Novel benzopyran derivatives and their therapeutic applications: a patent review (2009-2016). *Expert Open Ther Pat*. 2017;27:1031–1045. DOI:10.1080/13543776.2017.1338687.

[3] Nazeri MT, Nasiriani T, Torabi S, *et al*. Isocyanide-based multicomponent reactions for the synthesis of benzopyran derivatives with biological scaffolds. *Organic Biomol Chem*. 2024;22:112–1134. DOI: 10.1039/D3OB01671D.

[4] Xu K, Ren X, Wang J, *et al*. Clinical development and informatics analysis of natural and semi-synthetic flavonoid drugs: A critical review. *J Adv Res*. 2024;63:269–284. DOI: 10.1016/j.jare.2023.11.007.

[5] Bednarska K, Fecka I. Potential of Vasoprotectives to Inhibit Non-Enzymatic Protein Glycation, and Reactive Carbonyl and Oxygen Species Uptake. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10026. DOI: 10.3390/ijms221810026.

[6] Silva VLM, Silva-Reis R, Moreira-Pais A, *et al*. Dicoumarol: from chemistry to antitumor benefits. *Chin Med*. 2022;17:145. DOI: 10.1186/s13020-022-00699-0.

[7] Sharma V, Sharma A, Wadje BN, *et al*. Benzopyrone, a privileged scaffold in drug discovery: An overview of FDA-approved drugs and clinical candidates. *Med Res Rev*. 2024;44:2035–2077. DOI: 10.1002/med.22032.

[8] Campbell HA, Smith WK, Roberts WL, *et al*. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. II. The bioassay of hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma of rabbit blood. *J Biol Chem*. 1941;280:1–20. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)51406-X.

[9] Taberner-Bonastre P, Moreno-Miralles A, Quintana-Vargas I, *et al*. Analysis of acenocoumarol and levofloxacin interaction in elderly institutionalized patients. *Farm Hosp*. 2019;43:53–55. DOI: 10.7399/fh.11111.

[10] Parsaeimehr A, Martinez-Chapa SO, Parra-Saldívar R. Chapter 13 - Medicinal Plants Versus Skin Disorders: A Survey From Ancient to Modern Herbalism. In: Kon K, Rai M, eds. Microbiology of Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections. Elsevier; 2017:205–221.

[11] Cottreau J, Tucker A, Crutchley R, *et al*. Crofelemer for the treatment of secretory diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6:17–23. DOI: 10.1586/egh.11.87.

[12] Mangrella M, Rossi F, Fici F, *et al*. Pharmacology of Nebivolol. *Pharm Res*. 1998;38:419–431. DOI: 10.1006/phrs.1998.0387.

[13] Rozec-Bertrand MD, Mortéza-Erfania BS, Karine Laurent BS, *et al*. Nebivolol, a Vasodilating Selective β(1)-Blocker, Is a β(3)-Adrenoceptor Agonist in the

Nonfailing Transplanted Human Heart. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1532–1538. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.057.

[14] Moraes LA, Piqueras L, Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation. *Pharmacol Ther*. 2006;110:371–385. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.08.007.

[15] Parker JC. Troglitazone: the discovery and development of a novel therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54:1173–1197. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00093-5.

[16] González MC, Serrano A, Zafra-Polo MC, *et al*. Polycerasoidin and Polycerasoidol, Two New Prenylated Benzopyran Derivatives from Polyalthia cerasoides. *J Nat Prod*. 1995;58:1278-1284. DOI: 10.1021/ np50122a022.

[17] Bermejo A, Collado A, Barrachina I, *et* al. Polycerasoidol, a Natural Prenylated Benzopyran with a Dual PPARα/PPARγ Agonist Activity and Anti-inflammatory Effect. *J Nat Prod*. 2019;82:1802-1812. DOI: 10.1021/acs. jnatprod.9b00003.

[18] Bermejo A, Collado A, El Aouad N, *et* al. Synthesis of benzopyran derivatives as PPARα and/or PPARγ activators. *Bioorg Med Chem*. 2019;27:115162. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.115162.

[19] Zor M, Aydur E, Dmochowski RR. Flavoxate in urogynecology: an old drug revisited. *Int Urogynecol J.* 2015;26:959–966. DOI: 10.1007/s00192-014-2585-5.

[20] Keam SJ, Lyseng-Williamson KA, Goa KL. Pranlukast: A review of its use in the management of asthma. *Drugs*. 2003;63:991–1019. DOI: 10.2165/0000 3495-200363100-00005.

[21] Pati T, Chanania K, Marandi S, *et al*. Ormeloxifene–Looking beyond contraception. *J Midlife Health*. 2017;8:17–20. DOI: 10.4103/jmh.JMH_71_16.

[22] Cai Q, Song H, Zhang Y, *et al*. Quinoline Derivatives in Discovery and Development of Pesticides. *J Agric Food Chem*. 2024;72:12373–12386. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c01582.

[23] Musiol R. An overview of quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2017;12:583–597. DOI: 10.1080/ 17460441.2017.1319357.

[24] Shang X, Morris-Natschke SL, Liu Y, *et al*. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Med Res Rev*. 2018;38:775–828. DOI: 10.1002/med.21466.

[25] Ajani OO, Iyaye KT, Ademosun OT. Recent advances in chemistry and therapeutic potential of functionalized quinoline motifs - a review. *RSC Adv*. 2022;12:18594–18614. DOI: 10.1039/D2RA02896D.

[26] Kaur K, Jain M, Reddy RP, *et al*. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur J Med Chem*. 2010;45:3245–3264. DOI: 10.1016/j.ejmech. 2010.04.011.

[27] Liu J, Cao R, Xu M, *et al*. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16. DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0.

[28] Bisacchi GS. Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded "Discovery Story". *J Med Chem*. 2015;58:4874–4882. DOI: 10.1021/j m501881c.

[29] Rusu A, Lungu IA, Moldovan OL, *et al*. Structural Characterization of the Millennial Antibacterial (Fluoro)Quinolones–Shaping the Fifth Generation. *Pharmaceutics*. 2021;13:1289. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081289.

[30] Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, *et al*. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microb Biotechnol*. 2009;2:40–61. DOI: 10.1111/j.1751-7915.2008. 00063.x.

[31] Popović-Djordjević J, Quispe C, Giordo R, *et al*. Natural products and synthetic analogues against HIV: A perspective to develop new potential anti-HIV drugs. *Eur J Med Chem*. 2022;233:114217. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114217.

[32] Šunjić V, Parnham MJ. Montelukast Sodium. In: Šunjić V, Parnham MJ, eds. Signposts to Chiral Drugs. Basel: Springer Basel; 2011:141–154. DOI: 10.1007/978-3-0348-0125-6_11.

[33] Matada BS, Pattanashettar R, Yernale NG. A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2021;32:115973. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115973.

[34] Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2:57–62. DOI: 10.1053/prrv.2000.0102.

[35] Zajdel P, Marciniec K, Maślankiewicz A, *et al*. Antidepressant and antipsychotic activity of new quinoline- and isoquinoline-sulfonamide analogs of aripiprazole targeting serotonin 5-HT1A/5-HT2A/5-HT7 and dopamine D2/D3 receptors. *Eur J Med Chem*. 2013;60:42–50. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.11.042.

[36] Yasushi Saito. Pitavastatin: An overview. *Atheroscler Suppl*. 2011;12:271–276. DOI: 10.1016/S1567-5688(11)70886-8.

[37] Missale C, Nash SR, Robinson SW, *et al*. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev*. 1998;78:189–225. DOI: 10.1152/physrev.1998.78. 1.189

[38] Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaño JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed*. 2000;11(1):39–60. https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2000/bio001f.pdf.

[39] Escobar-Arriaga E, Pérez-Bautista O, Ramírez-Venegas A, *et al*. Efecto del daño de vías dopaminérgicas mesencefálicas en la conducta adictiva al tabaco: Revisión generadora de una hipótesis. *Rev Inst Nal Enf Resp*. 2007;20:56–63.

[40] Ayano G. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Dis Treat*. 2016;2:40–48. DOI: 10.4172/2471-271X.1000120.

[41] Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, *et al*. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019;3:31–59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3.

[42] Mishra A, Singh S, Shukla S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci*. 2018;12:1179069518779829. DOI: 10.1177/ 1179069 518779829.

[43] Kim K. Unveiling the Differences in Signaling and Regulatory Mechanisms between Dopamine D2 and D3 Receptors and Their Impact on Behavioral Sensitization. *Int J Mol Sci*. 2023;24:6742. DOI: 10.3390/ijms24076742.

[44] Beaulieu J, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63:182–217. DOI: 10.1124/ pr.110. 002642.

[45] Tewari A, Jog R, Jog MS. The Striatum and Subthalamic Nucleus as Independent and Collaborative Structures in Motor Control. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:17. DOI: 10.3389/fnsys.2016.00017.

[46] Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, *et al*. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci*. 2014;17:1022–1030. DOI: 10.1038/ nn.3743.

[47] Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res*. 2011;221:564–573. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.048.

[48] Di Biase L, Summa S, Tosi J, *et al*. Quantitative Analysis of Bradykinesia and Rigidity in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018;9:121. DOI: 10.3389/ fneur.2018.00121.

[49] Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008;15:14–20. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x.

[50] Cheng H, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Ann Neurol*. 2010;67:715–725. DOI: 10.1002/ ana.21995.

[51] The Lancet. What next in Parkinson's disease? *Lancet*. 2024;403:20-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00094-1.

[52] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323:548–560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.

[53] Jiang A, Handley RR, Lehnert K, *et al*. From Pathogenesis to Therapeutics: A Review of 150 Years of Huntington's Disease Research. *Int J Mol Sci*. 2023;24:13021. DOI: 10.3390/ijms241613021.

[54] Habibi M. Dopamine Receptors. En: Kompoliti K, Metman LV, eds. Encyclopedia of Movement Disorders Oxford: Academic Press; 2010:326–329. DOI: 10.1016/B978-0-12-374105-9.00236-7.

[55] Boyle CC, Bower JE, Eisenberger NI, *et al*. Stress to inflammation and anhedonia: Mechanistic insights from preclinical and clinical models. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;152:105307. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105307.

[56] Fernández A, Gómez C, Hornero R, *et al*. Complexity and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;45:267–276. DOI: 10.1016/j.pnpbp. 2012.03.015.

[57] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399:473–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.

[58] Fišar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;120:110626. DOI: 10.1016/j.pnpbp. 2022.110626.

[59] Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015;114:169–179. DOI: 10.1093/bmb/ldv017.

[60] Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, *et al*. New Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Depression. *Int J Mol Sci*. 2022;23:10624. DOI: 10.3390/ijms231810624.

[61] Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23:2087. DOI: 10.3390/molecules 23082087.

[62] Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, *et al*. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003;27:1159–1172. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.010.

[63] Jacobson M, Childers W, Abou-Gharbia M. Dopamine D2 Partial Agonists – Discovery, Evolution, and Therapeutic Potential. *Successful Drug Discovery*. 2019;4:83–130. DOI: 10.1002/9783527814695.ch4.

[64] Gao L, Hao C, Chen J, *et al*. Discovery of a new class of multi-target heterocycle piperidine derivatives as potential antipsychotics with pro-cognitive effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2021;40:127909. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127909.

[65] Gao L, Hao C, Ma R, *et al*. Synthesis and biological evaluation of a new class of multi-target heterocycle piperazine derivatives as potential antipsychotics. RSC Adv. 2021;11:16931–16941. DOI: 10.1039/d1ra02426d.

[66] Szabo M, Lim HD, Klein Herenbrink C, *et al*. Proof of Concept Study for Designed Multiple Ligands Targeting the Dopamine D2, Serotonin 5-HT2A, and Muscarinic M1 Acetylcholine Receptors. *J Med Chem*. 2015;58:1550–1555. DOI: 10.1021/ jm5013243.

[67] Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17:341–356. DOI: 10.1002/ wps.20567.

[68] Calabrese F, Tarazi FI, Racagni G, *et al*. The role of dopamine D3 receptors in the mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr*. 2020;25:343–351. DOI: 10.1017/S109285291900083X.

[69] Guma E, Rocchetti J, Devenyi GA, *et al*. Role of D3 dopamine receptors in modulating neuroanatomical changes in response to antipsychotic administration. *Sci Rep*. 2019;9:7850. DOI: 10.1038/s41598-019-43955-4.

[70] Maramai S, Gemma S, Brogi S, *et al*. Dopamine D3 Receptor Antagonists as Potential Therapeutics for the Treatment of Neurological Diseases. *Front Neurosci*. 2016;10:451. DOI: 10.3389/fnins.2016.0045.

[71] Keks N, Hope J, Schwartz D. Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2020;34:473–507. DOI: 10.1007/s40263-020-00718-4.

[72] Tsartsalis S, Tournier BB, Gloria Y, *et al*. Effect of 5-HT2A receptor antagonism on levels of D2/3 receptor occupancy and adverse behavioral side-effects induced by haloperidol: a SPECT imaging study in the rat. *Transl Psychiatry*. 2021;11:51. DOI: 10.1038/s41398-020-01179-5.

[73] Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153:466–476. DOI: 10.1176/ ajp.153.4.466.

[74] Ebdrup BH, Rasmussen H, Arnt J, *et al*. Serotonin 2A receptor antagonists for treatment of schizophrenia. *Expert Open Invest Drugs*. 2011;20:1211–1223. DOI: 10.1517/13543784.2011.601738.

[75] Gao L, Yang Z, Xiong J, *et al*. Design, Synthesis and Biological Investigation of Flavone Derivatives as Potential Multi-Receptor Atypical Antipsychotics. *Molecules*. 2020;25:4107. DOI: 10.3390/molecules25184107.

[76] Comoy C, Guerin V, Pfeiffer B, *et al*. Substituted 3-amino and/or 3-aminomethyl-3,4-dihydro-2H-1-benzopyrans: Synthesis and biological activity. *Bioorg Med Chem*. 2000;8:483–495. DOI: 10.1016/S0968-0896(99)00311-9.

[77] Mewshaw RE, Zhao R, Shi X, *et al*. New Generation Dopaminergic Agents. Part 8: Heterocyclic Bioisosteres that Exploit the 7-OH-2-(aminomethyl)chroman D2 Template. *Bioorg Med Chem Lett*. 2002;12:271–274. DOI: 10.1016/ S0960-894X(01)00778-8.

[78] Cabedo N, Berenguer I, Figadere B, *et al*. An Overview on Benzylisoquinoline Derivatives with Dopaminergic and Serotonergic Activities. *Curr Med Chem*. 2009;16:2441–2467. DOI: 10.2174/092986709788682100.

[79] Moreno L, Cabedo N, Ivorra MD, *et al*. 3,4-Dihydroxy- and 3,4-methylenedioxy-phenanthrene-type alkaloids with high selectivity for D2 dopamine receptor. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23:4824–4827. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.06.078.

[80] Párraga J, Cabedo N, Andujar S, *et al*. 2,3,9- and 2,3,11-Trisubstituted tetrahydroprotoberberines as D2 dopaminergic ligands. *Eur J Med Chem*. 2013;68:150–166. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.07.036.

[81] Silva AG, Vila L, Marques P, *et al*. 1-(2′-Bromobenzyl)-6,7-dihydroxy- N -methyl-tetrahydroisoquinoline and 1,2-Demethyl-nuciferine as Agonists in Human D2

Dopamine Receptors. *J Nat Prod*. 2020;83:127–133. DOI: 10.1021/ acs.jnatprod. 9b00921.

[82] Skalicka-Woźniak K, Orhan IE, Cordell GA, *et al*. Implication of coumarins towards central nervous system disorders. *Pharmacol Res*. 2016;103:188–203. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.11.023.

[83] Pearce BC, Parker RA, Deason ME, *et al*. Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis. 2. Hypocholesterolemic and Antioxidant Activities of Benzopyran and Tetrahydronaphthalene Analogs of the Tocotrienols. *J Med Chem*. 1994;37:526–541. DOI: 10.1021/jm00030a012.

[84] García A, Vila L, Duplan I, *et al*. Benzopyran hydrazones with dual PPARα/γ or PPARα/δ agonism and an anti-inflammatory effect on human THP-1 macrophages. *Eur J Med Chem*. 2024;265:116125. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024. 116125.

[85] Abdel-Magid AF, Carson KG, Harris BD, *et al*. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures(1). *J Org Chem*. 1996;61:3849–3862. DOI: 10.1021/jo960057x.

[86] Vila L, Cabedo N, Villarroel-Vicente C. Synthesis and biological studies of "Polycerasoidol" and "trans-δ-Tocotrienolic acid" derivatives as PPARα and/or PPARγ agonists. *Bioorg Med Chem*. 2022;53:116532. DOI: 10.1016/j. bmc. 2021.116532.

[87] Párraga J, Galán A, Sanz MJ, *et al.* Synthesis of hexahydrocyclopenta[ij]isoquinolines as a new class of dopaminergic agents. *Eur J Med Chem*. 2015;90:101–106. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.11.009.

[88] Párraga J, Andujar SA, Rojas S. Dopaminergic isoquinolines with hexahydrocyclopenta[ij]-isoquinolines as D2-like selective ligands. *Eur J Med Chem*. 2016;122:27–42. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.06.009.

[89] Uguen M, Gai C, Sprenger LJ, *et al*. Microwave-assisted synthesis of 4-oxo-2-butenoic acids by aldol-condensation of glyoxylic acid. *RSC Adv*. 2021;11:3229–3236. DOI: 10.1039/D1RA05539A.

[90] Chen S, Lankin DC, Chadwick LR, *et al*. Dynamic residual complexity of natural products by qHNMR: solution stability of desmethylxanthohumol. *Planta Med*. 2009;75:757–762. DOI: 10.1055/s-0028-1112209.

[91] Sanchez Viesca F, Berros M, Gomez R. A Complete and Sustained Clemmensen Reduction Mechanism. *Am J Chem*. 2018;8:8–12. DOI: 10.5923/j. chemistry. 20180801.02.

[92] Winterfeldt E. Applications of Diisobutylaluminium Hydride (DIBAH) and Triisobutylaluminium (TIBA) as Reducing Agents in Organic Synthesis. *Chem Inform*. 1975;9:617–630. DOI: 10.1055/s-1975-34049.

[93] Pasquini C, Coniglio A, Bassetti M. Controlled dealkylation by BBr3: efficient synthesis of para-alkoxy-phenols. *Tetrahedron Lett*. 2012;53:6191–6194. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.08.132.

[94] Im D, Inoue A, Fujiwara T, *et al*. Structure of the dopamine D2 receptor in complex with the antipsychotic drug spiperone. *Nat Commun*. 2020;11:6442. DOI: 10.1038/s41467-020-20221-0.

[95] Kimura KT, Asada H, Inoue A, *et al*. Structures of the 5-HT2A receptor in complex with the antipsychotics risperidone and zotepine. *Nat Struct Mol Biol*. 2019;26:121–128. DOI: 10.1038/s41594-018-0180-z.

[96] Kanagarajadurai K, Malini M, Bhattacharya A, *et al*. Molecular modeling and docking studies of human 5-hydroxytryptamine 2A (5-HT2A) receptor for the identification of hotspots for ligand binding. *Mol Biosyst*. 2009;5:1877–1888. DOI: 10.1039/b906391a.

[97] Yang L, Lei C, Wang D, *et al*. Highly Efficient and Expedient Synthesis of 5-Hydroxy-1 H -pyrrol-2-(5 H)-ones from FeCl 3 -Catalyzed Tandem Intramolecular Enaminic Addition of Tertiary Enamides to Ketones and 1,3-Hydroxy Rearrangement. *Org Lett*. 2010;12:3918–3921. DOI: 10.1021/ol101607z.

[98] Pine SH, Sanchez BL. Formic acid-formaldehyde methylation of amines. *J Org Chem*. 1971;36:829–832. DOI: 10.1021/jo00805a022.

[99] Çetin-Telli F, Astley ST, Salman AY. Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of novel monosaccharide-containing Schiff base ligands. *Turk J Chem*. 2017;41:370–380. DOI: 10.3906/kim-1606-76.

[100] Tabane TH, Singh GS. A Simple Reduction of Imines to Biologically Important Secondary Amines Using Sodium Borohydride/Alumina in Solid-Phase. *Proc Nat Acad Sci India Sect A*. 2014;84:517–521. DOI: 10.1007/s40010-014-0130-z.

[101] Li JJ. Eschweiler-Clarke-Methylierung. En: Namensreaktionen. Springer Spektrum, Cham; 2024:191–194. DOI: 10.1007/978-3-031-52850-7_48.

[102] Jasiukaitytė-Grojzdek E, Huš M, Grilc M, *et al.* Acid-catalysed α-O-4 aryl-ether bond cleavage in methanol/(aqueous) ethanol: understanding depolymerisation of a lignin model compound during organosolv pretreatment. *Sci Rep*. 2020;10:11037. DOI: 10.1038/s41598-020-67787-9.

[103] Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, *et al*. UCSF Chimera-A visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem*. 2004;25:1605–1612. DOI: 10.1002/jcc.20084.

[104] Wang J, Wang W, Kollman PA, *et al*. Automatic atom type and bond type perception in molecular mechanical calculations. *J Mol Graph Model*. 2006;25:247–260. DOI: 10.1016/j.jmgm.2005.12.005.

[105] Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;10:663–672. DOI: 10.1038/s41571-021-00514-z.

[106] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al*. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778–789. DOI: 10.1002/ijc.33588.

[107] Salem H, Attiya G, El-Fishawy N. Classification of human cancer diseases by gene expression profiles. *Appl Soft Comput*. 2017;50:124–134. DOI: 10.1016/j.asoc. 2016.11.026.

[108] Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, *et al*. Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Syst*. 2019;9:109–127. DOI: 10.1016/j.cels.2019.07.003.

[109] Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100:57–70. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.

[110] Bharadwaj M, Hussain S, Tripathi R, *et al*. Human Papillomavirus (HPV): Diagnosis and Treatment. In: Verma AS, Singh A, eds. Animal Biotechnology: Models in Discovery and Transplantation. Elsevier; 2014:95–120. DOI: 10.1016/B978-0-12-416002-6.00006-7.

[111] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittenind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Geneva: John Wiley & Sons; 2017.

[112] Gonzalo V, Castellví-Bel S, Balaguer F, *et al*. Epigenética del Cáncer. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:37–45. DOI: 10.1157/13114573.

[113] Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128:683–692. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029.

[114] International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Acceso 20 Octubre 2024. https://gco.iarc.fr/today/en.

[115] Sung H, Ferlay J, Siegel R.L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021,71:209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[116] Bidram E, Esmaeili Y, Ranji-Burachaloo H, *et al*. A concise review on cancer treatment methods and delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;54 101350. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101350.

[117] Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21:3233. DOI: 10.3390/ijms210 93233.

[118] Aldrich LN, Burdette JE, Carcache de Blanco E, *et al*. Discovery of Anticancer Agents of Diverse Natural Origin. *J Nat Prod*. 2022;85:702–719. DOI: 10.1021/ acs.jnatprod.2c00036.

[119] Wallert M, Bauer J, Kluge S, *et al*. The vitamin E derivative garcinoic acid from Garcinia kola nut seeds attenuates the inflammatory response. *Redox Biol*. 2019;24:101166. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101166.

[120] Marques P, Villarroel-Vicente C, Collado A. Anti-inflammatory effects and improved metabolic derangements in ob/ob mice by a newly synthesized prenylated benzopyran with pan-PPAR activity. *Pharmacol Res*. 2023;187:106638. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106638.

[121] Yu J, Tang L, Yang Y. Synthesis and evaluation of a series of benzopyran derivatives as PPAR alpha/gamma agonists. *Eur J Med Chem*. 2008;43:2428–2435. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.01.029.

[122] Fan B, Hiasa H, Lv W, *et al*. Design, synthesis and structure-activity relationships of novel 15-membered macrolides: Quinolone/quinoline-containing sidechains tethered to the C-6 position of azithromycin acylides. *Eur J Med Chem*. 2020;193:112–222. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112222.

[123] Singh VK, Mishra R, Kumari P, *et al*. In silico design, synthesis and anti-HIV activity of quinoline derivatives as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). *Comput Biol Chem*. 2022;98:107675. DOI: 10.1016/j.comp biolchem. 2022.107675.

[124] Puskullu MO, Shirinzadeh H, Nenni M, *et al*. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of new quinoline-2-carbaldehyde hydrazone derivatives: bioisosteric melatonin analogues. *J Enzyme Inhib Med Chem.*2016;31:121–125. DOI: 10.3109/ 14756366.2015.1005012

[125] Basabe P, Román M, Marcos IS, *et al*. Urones, Prenylflavonoids and prenyl/alkyl-phloroacetophenones: synthesis and antitumour biological evaluation. *Eur J Med Chem*. 2010;45:4258–4269. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.06.025.

[126] Clemence F, Le Martret O, Delevallee F, *et al*. 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities. *J Med Chem*. 1988;31:1453–1462. DOI: 10.1021/jm00402a034.

[127] Zafra-Polo MC, González MC, Tormo JR, *et al*. Polyalthidin: New prenylated benzopyran inhibitor of the mammalian mitochondrial respiratory chain. *J Nat Prod*. 1996;59:913–916. DOI: 10.1021/np960492m.

[128] De Luna FCF, Ferreira WAS, Casseb SMM, *et al*. Anticancer Potential of Flavonoids: An Overview with an Emphasis on Tangeretin. *Pharmaceuticals*. 2023;16:1229. DOI: 10.3390/ph16091229.

[129] Wall ME, Wani MC, Cook CE, *et al*. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J Am Chem Soc*. 1966;88:3888–3890. DOI: 10.1021/ ja00968a057.

[130] Wright CW, Addae-Kyereme J, Breen AG, *et al*. Synthesis and Evaluation of Cryptolepine Analogues for Their Potential as New Antimalarial Agents. *J Med Chem*. 2001;44:3187–3194. DOI: 10.1021/jm010929+.

[131] Jain S, Chandra V, Jain PK, *et al*. Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. *Arab J Chem*. 2019;12:4920–4946. DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.10.009.

[132] Elgaafary M, Lehner J, Fouda AM, *et al*. Synthesis and evaluation of antitumor activity of 9-methoxy-1H-benzo[f]chromene derivatives. *Bioorg Chem*. 2021;116:105402. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105402.

[133] Ashtekar SS, Bhatia NM. Synthesis of benzopyrans and evaluation of cytotoxicity against ER-MCF-7 cell lines. *J Mol Struct*. 2022;1268:133687. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.133687.

[134] Vasselin DA, Westwell AD, Matthews CS, *et al*. Structural Studies on Bioactive Compounds. 40. Synthesis and Biological Properties of Fluoro-, Methoxyl-, and Amino-Substituted 3-Phenyl-4H-1-benzopyran-4-ones and a Comparison of Their Antitumor Activities with the Activities of Related 2-Phenylbenzothiazoles. *J Med Chem*. 2006;49:3973–3981. DOI: 10.1021/jm060359j.

[135] Atukuri D, Vijayalaxmi S, Sanjeevamurthy R, *et al*. Identification of quinoline-chalcones and heterocyclic chalcone-appended quinolines as broad-spectrum pharmacological agents. *Bioorg Chem*. 2020;105:104419. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104419.

[136] Wang N, Świtalska M, Wu MY, *et al*. Synthesis and in vitro cytotoxic effect of 6-amino-substituted 11H- and 11Me-indolo[3,2-c]quinolines. *Eur J Med Chem*. 2014;78:314–323. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.03.038.

[137] Jafari F, Baghayi H, Lavaee P, *et al*. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzo-and tetrahydrobenzo-[h] quinoline derivatives as potential DNA-intercalating antitumor agents. *Eur J Med Chem*. 2019;164:292–303. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.060.

[138] Afzal O, Kumar S, Haider MR, *et al*. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *Eur J Med Chem*. 2015;97:871–910. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.07.044.

[139] García A, Torres-Ruiz S, Vila L, *et al*. Synthesis of 2-aminopropyl benzopyran derivatives as potential agents against triple-negative breast cancer. *RSC Med Chem*. 2023;14: 2327–2341. DOI: 10.1039/d3md00385j.

[140] Villarroel-Vicente C, García A, Zibar K, *et al*. Synthesis of a new 2-prenylated quinoline as potential drug for metabolic syndrome with pan-PPAR activity and anti-inflammatory effects. *Bioorg Med Chem Lett*. 2024;106:129770. DOI: 10.1016/j.bmcl.2024.129770.

[141] American Type Culture Collection. Human Cells. Acceso 20 Octubre 2024. https://www.atcc.org/cell-products/humancells#t=productTab&numberOfResults=24.

[142] Sun D, Han G, Yang N, *et al*. Racemic trinorsesquiterpenoids from the Beihai sponge Spongia officinalis: structure and biomimetic total synthesis. *Org Chem Front*. 2018;5:1022–1027. DOI: 10.1039/c7qo01091e.

[143] Wang H, Song H. Synthesis process optimization and field trials of insecticide candidate NKY-312. *Sci Rep*. 2021;11:6895. DOI: 10.1038/s41598-021-86475-w.

[144] Roche O, Rodriguez Sarmiento R.M. A new class of histamine H3 receptor antagonists derived from ligand based design. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17:3670–3675. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.04.056.

[145] Li A, Ahmed E, Chen X, *et al*. A highly effective one-pot synthesis of quinolines from o-nitroarylcarbaldehydes. *Org Biomol Chem*. 2007;5:61–64. DOI: 10.1039/ b613775j.

[146] Quinn DM, Medhekar R, Baker NR. 5.06 - Ester Hydrolysis. In: Bardon D, Nakanishi K, Meth-Cohn O, eds. Comprehensive Natural Products Chemistry. Elsevier Ltd; 1999:101–137. DOI: 10.1016/B978-0-08-091283-7.00110-7.

[147] Wassei JK, Cha KC, Tung VC, *et al*. The effects of thionyl chloride on the properties of graphene and graphene–carbon nanotube composites. *J Mater Chem*. 2011;21:3391–3396. DOI: 10.1039/C0JM02910F.

[148] Sherwood J. Bio-Based Solvents for Organic. Thesis dissertation. University of York. 2013. Disponible en: http://etheses.whiterose.ac.uk/4999/.

[149] Haroon M, Ahmad S, Fawad Zahoor A, *et al*. Grignard Reaction: An 'Old-Yet-Gold' synthetic gadget toward the synthesis of natural Products: A review. *Arab J Chem*. 2024;17:105715. DOI: 10.1016/j.arabjc.2024.105715.

[150] Fernandes RA, Chowdhury AK, Kattanguru P. The Orthoester Johnson-Claisen Rearrangement in the Synthesis of Bioactive Molecules, Natural Products, and Synthetic Intermediates - Recent Advances. *Eur J Org Chem*. 2014;14:2833–2871. DOI: 10.1002/ejoc.201301033.

[151] Marco-Contelles J, Pérez-Mayoral E, Samadi A, *et al*. Recent Advances in the Friedländer Reaction. *Chem Rev*. 2009;109:2652–2671. DOI: 10.1021/ cr800482c.

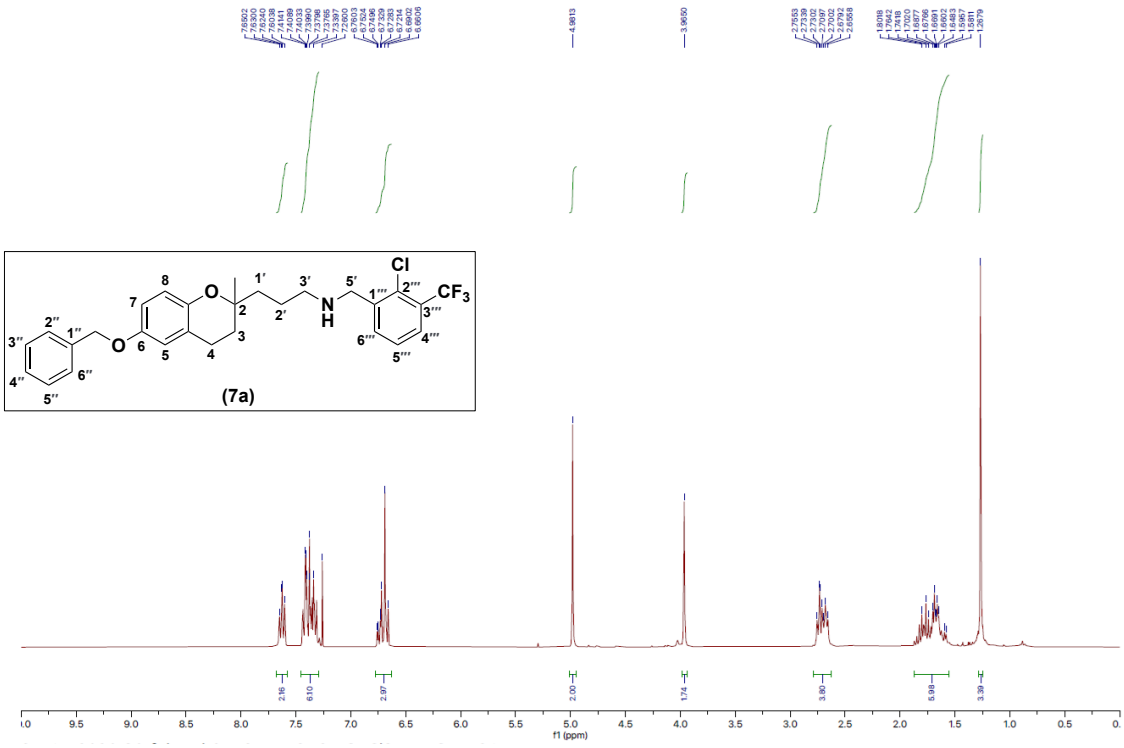
[152] Mackenzie TA, Tormo JR, Cautain B, *et al*. Acoustic droplet ejection facilitates cell-based high-throughput screenings using natural products. *SLAS Technol*. 2024;29:100111. DOI: 10.1016/j.slast.2023.10.003.

ANEXOS

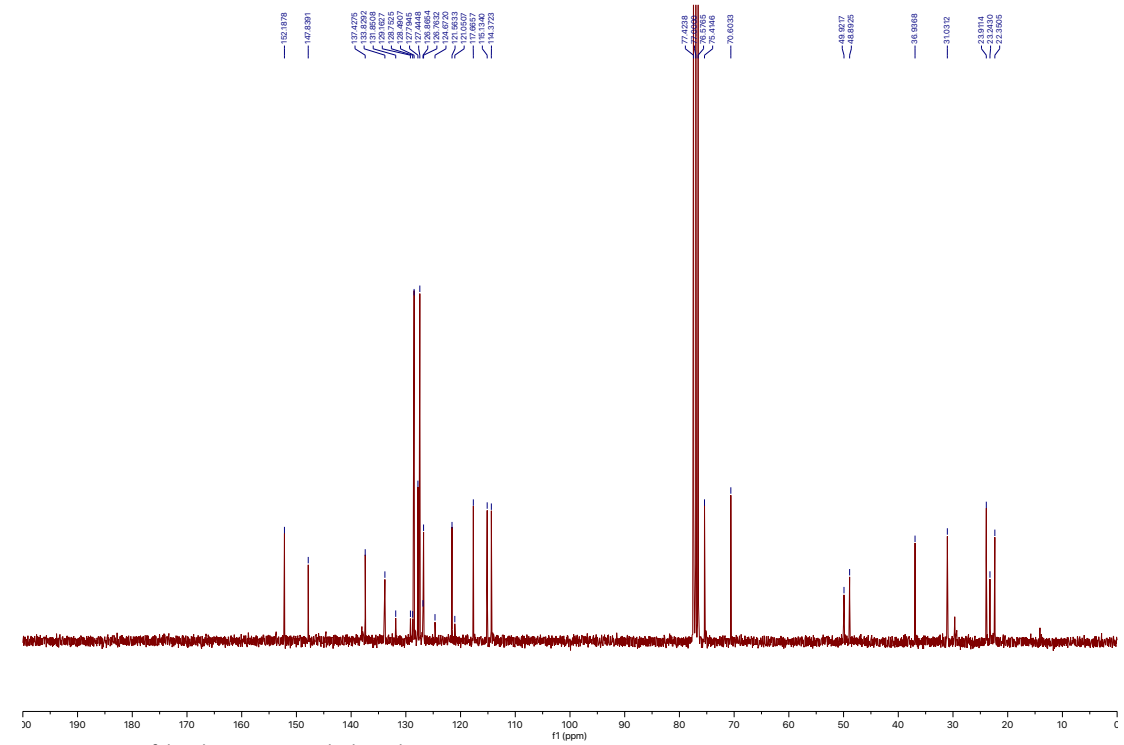
Anexo I: Espectros de benzopiranos 2-alquilamina

Espectros de RMN para los compuestos sintetizados

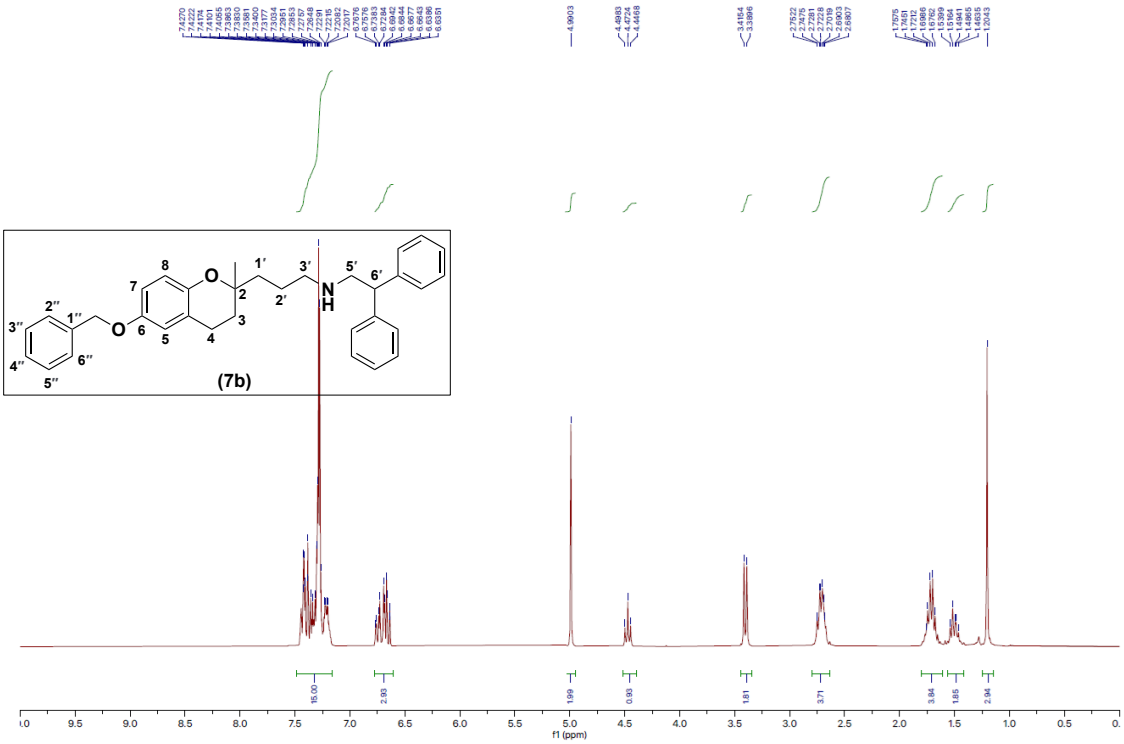
6-Benciloxi-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7a**)	190
6-Benciloxi-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7b**)	191
6-Benciloxi-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-2-metil-dihidro-benzopirano (**7c**)	192
6-Benciloxi-2-[*N*-(metilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7d**)	193
6-Benciloxi-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7e**)	194
6-Benciloxi-2-[*N*-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanam-ina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7f**)	195
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8a**)	196
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzo-pirano (**8b**)	197
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**)	198
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(metilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidro-benzopirano (**8d**)	202
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidro-benzopirano (**8e**)	203
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8f**)	204
2-[*N*-(2'''-Cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidro-benzopiran-6-ol (**9a**)	205
2-[*N*-(2,2-Difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9b**)	206
2-[*N*-(Metilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9d**)	207
2-[*N*-(*p*-Hidroxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9e**)	208
2-[*N*-((6,7-Dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9f**)	209
1-(2-(6-((*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-dihidrobenzopirano-2-il)etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (**10**)	210



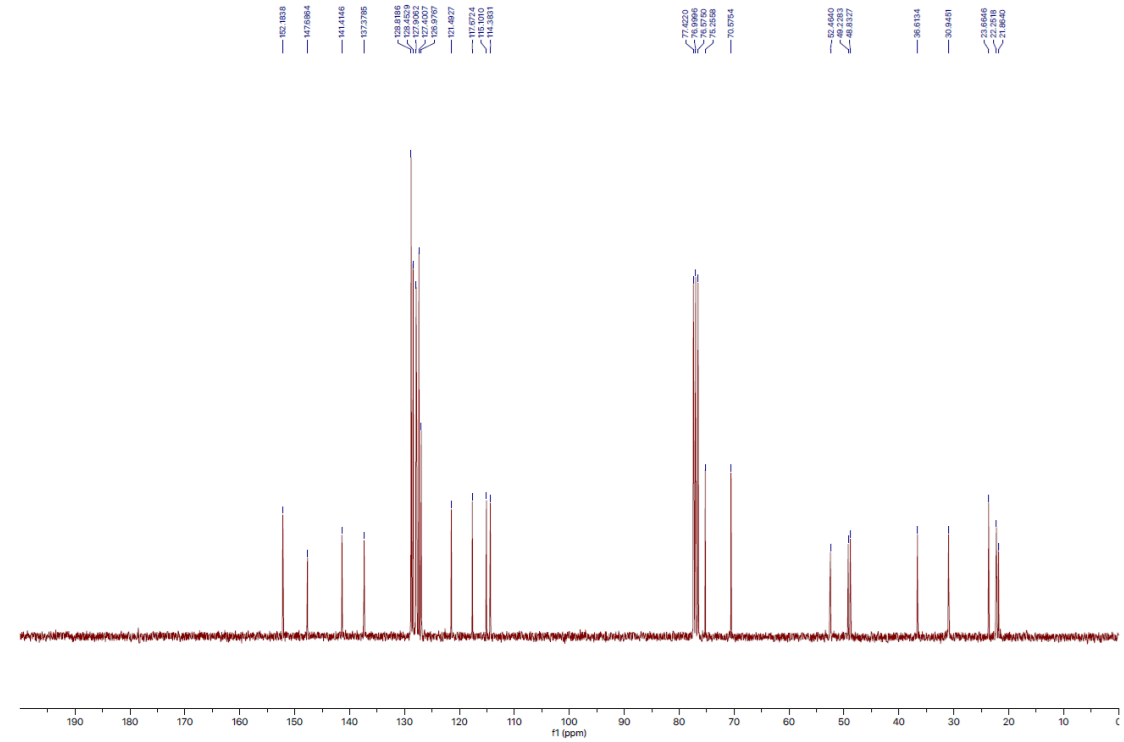
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencil-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7a**).



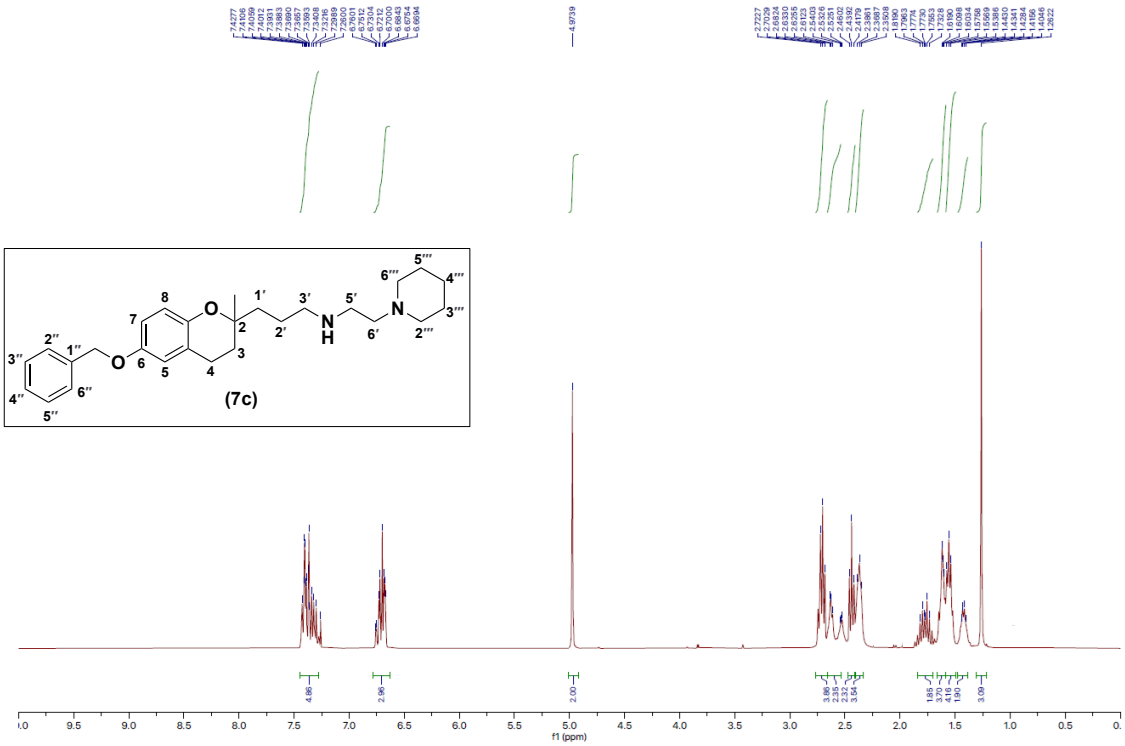
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencil-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7a**).



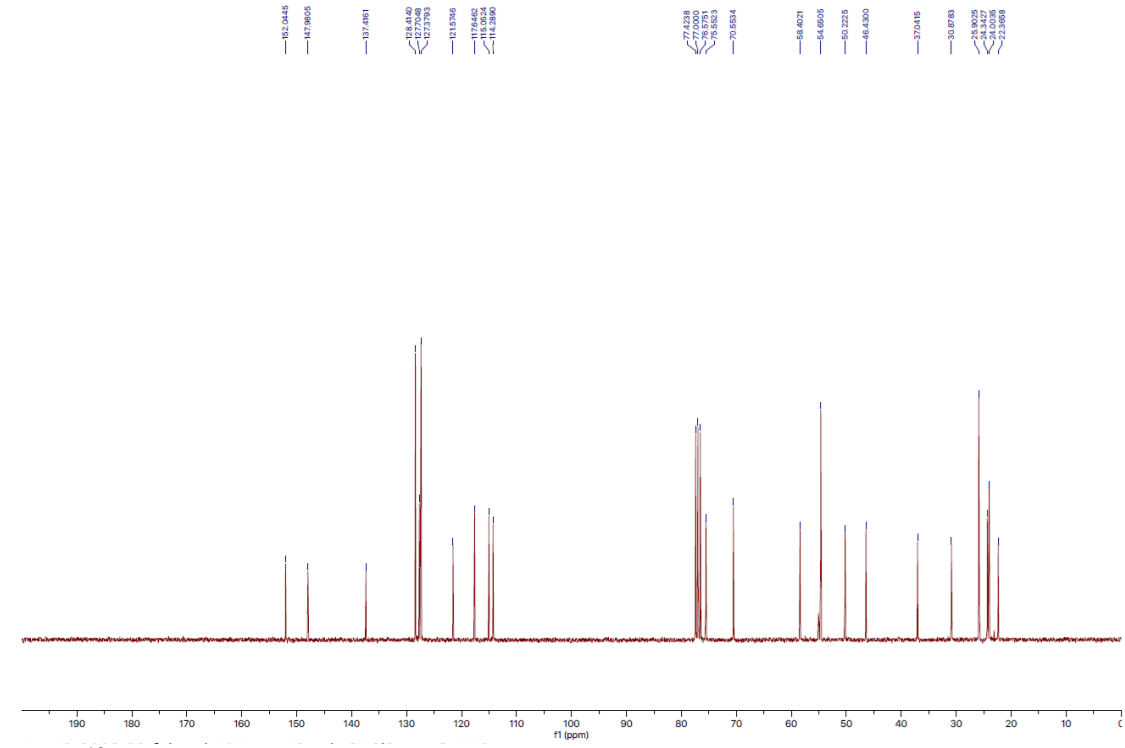
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7b**).



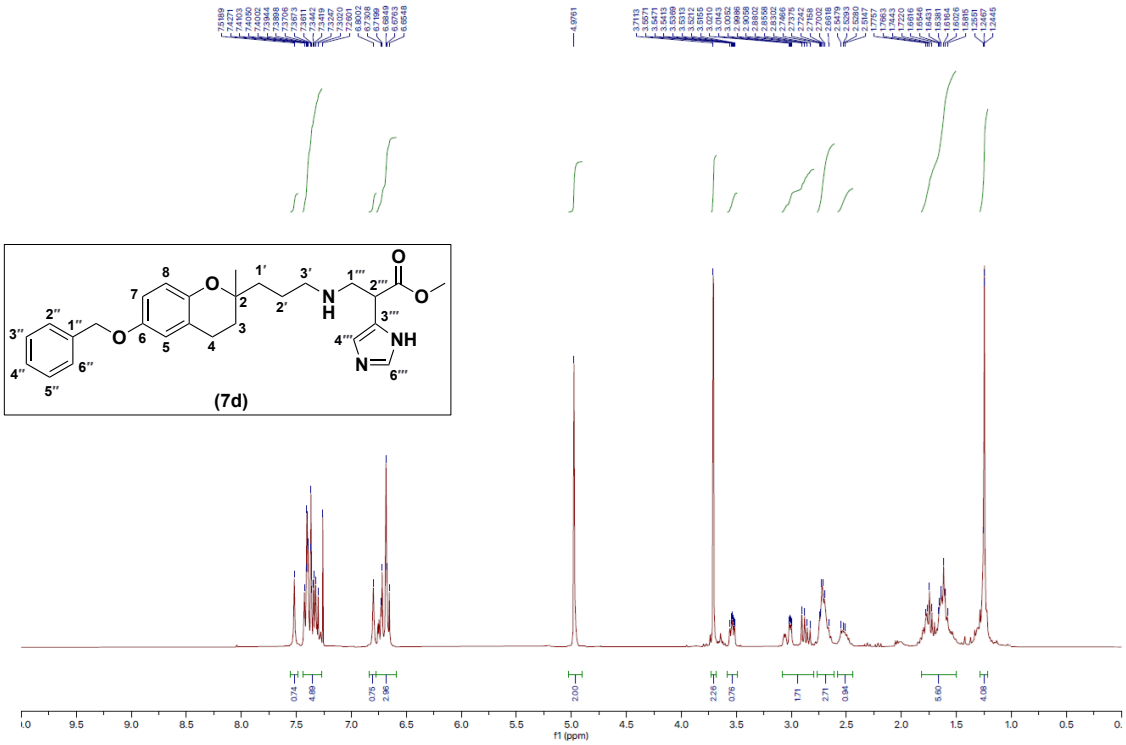
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7b**).



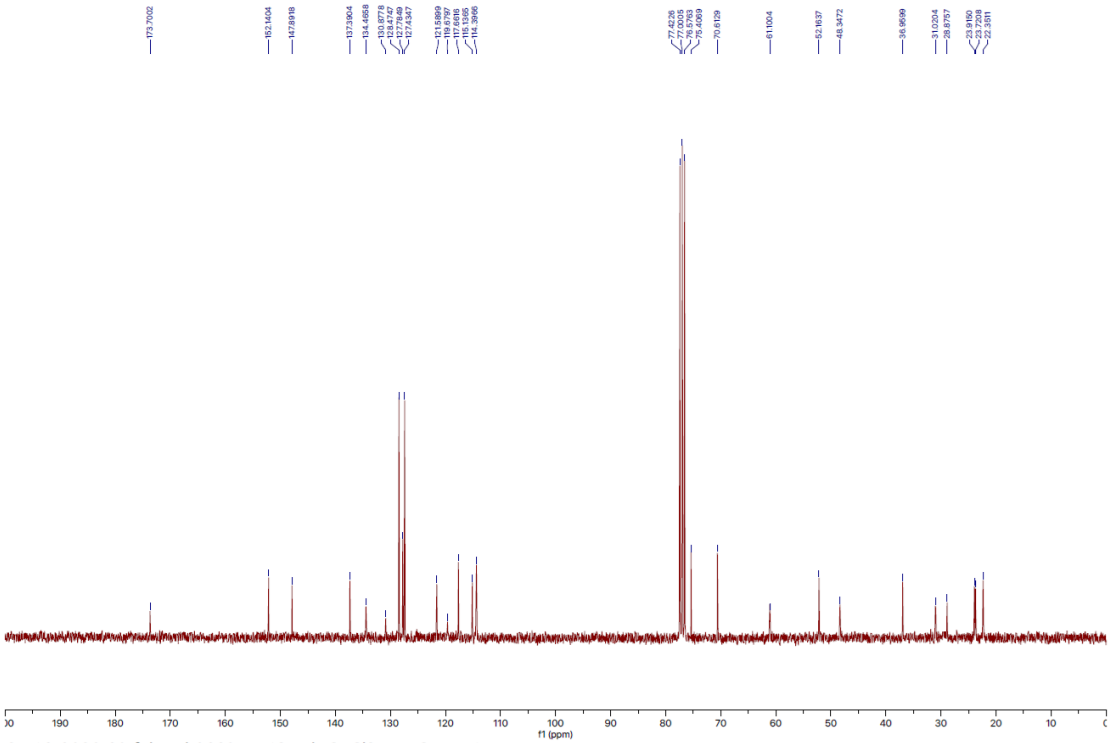
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropan-amina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7c**).



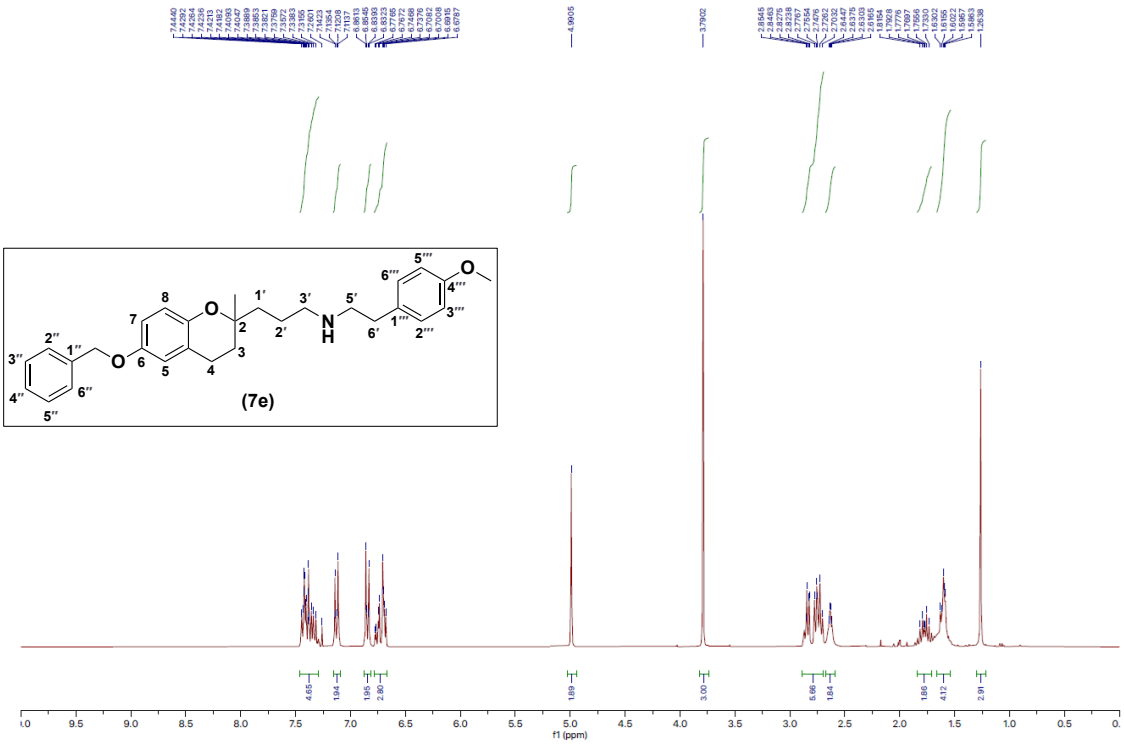
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7c**).



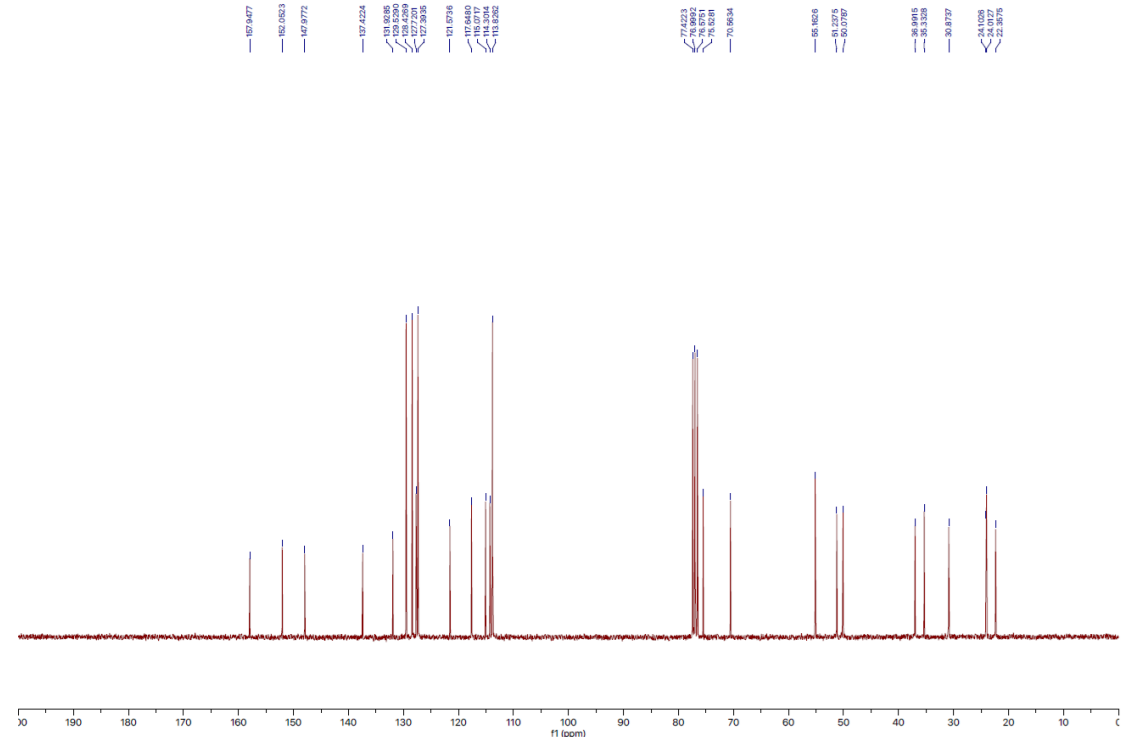
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(metilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7d**).



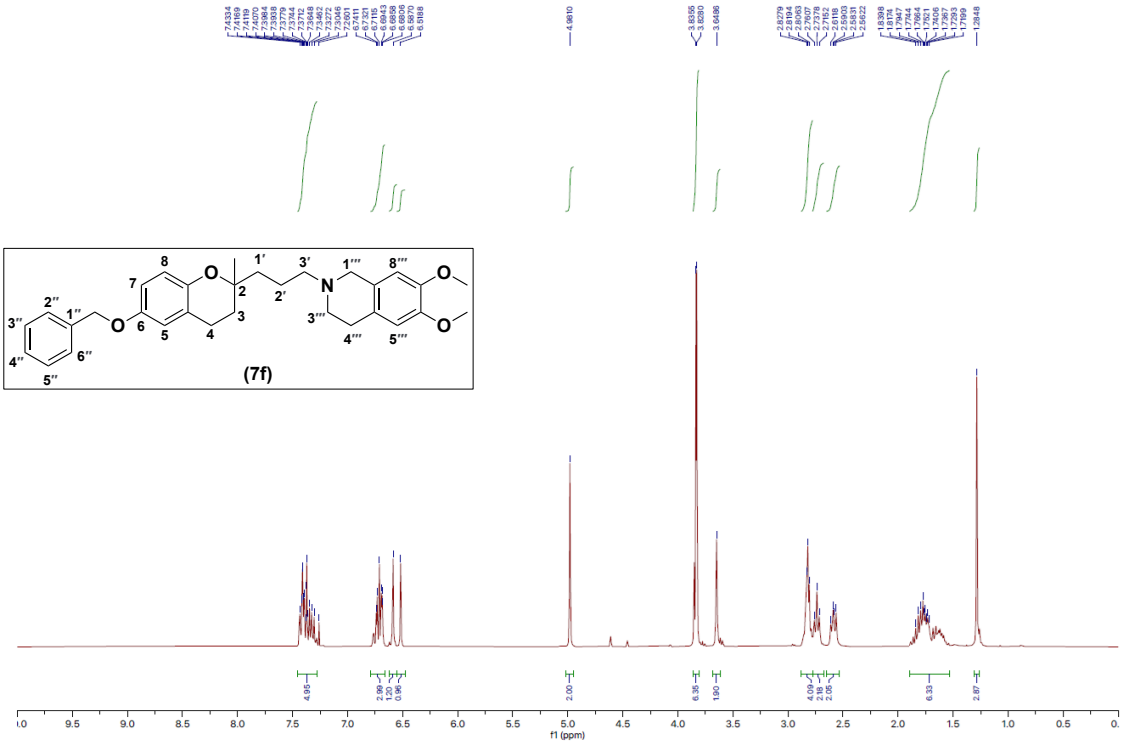
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(metilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7d**).



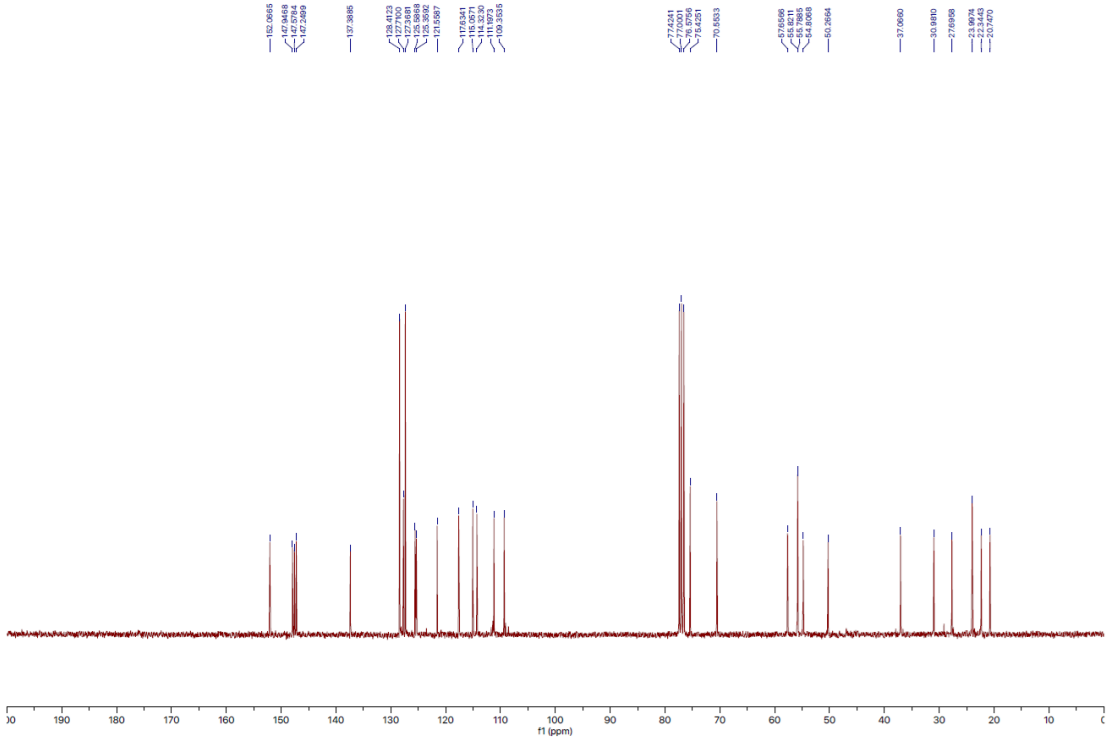
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7e**).



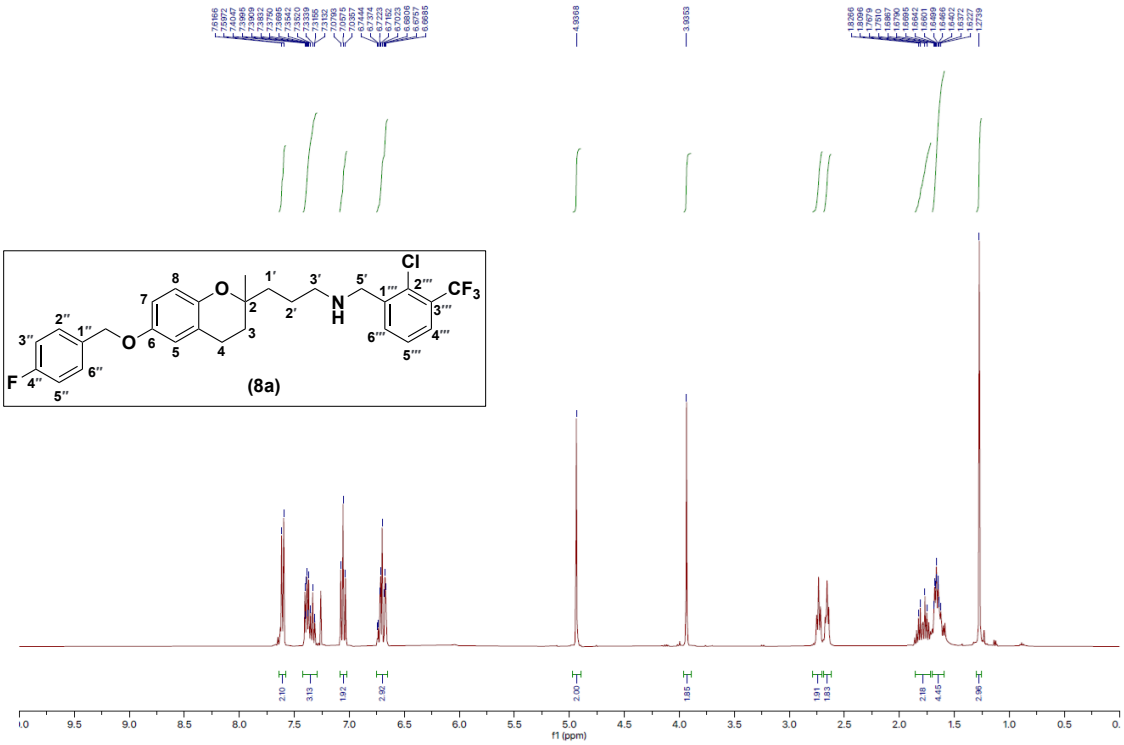
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7e**).



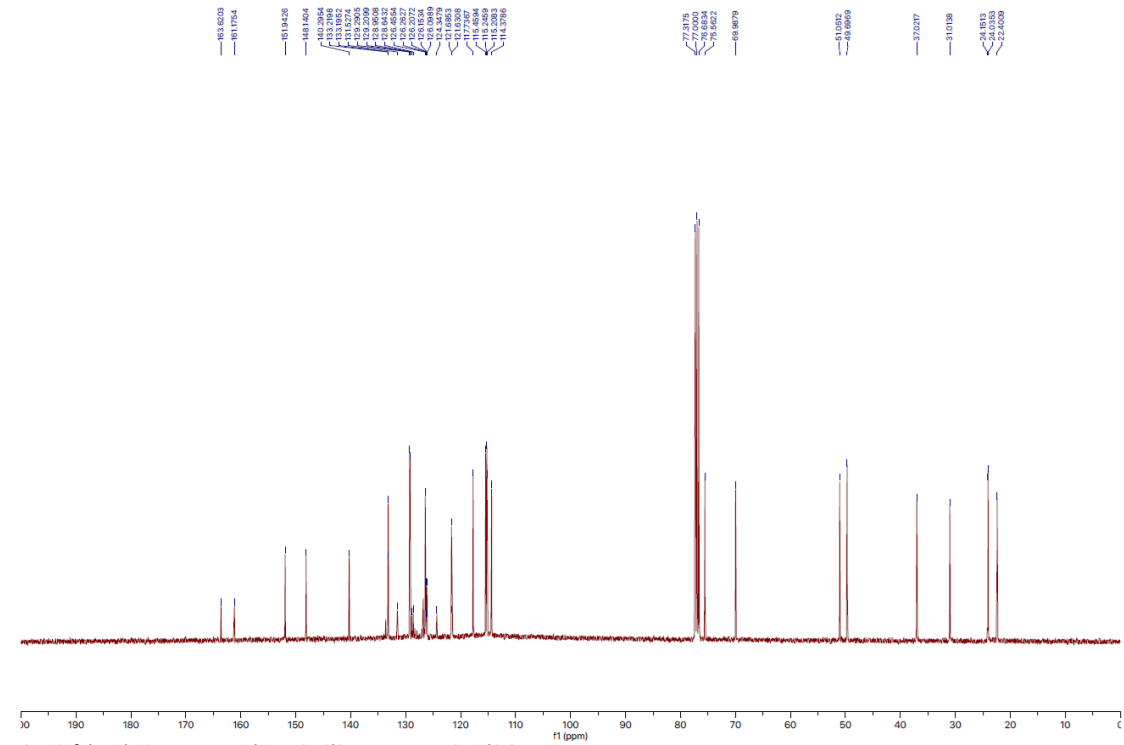
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7f**).



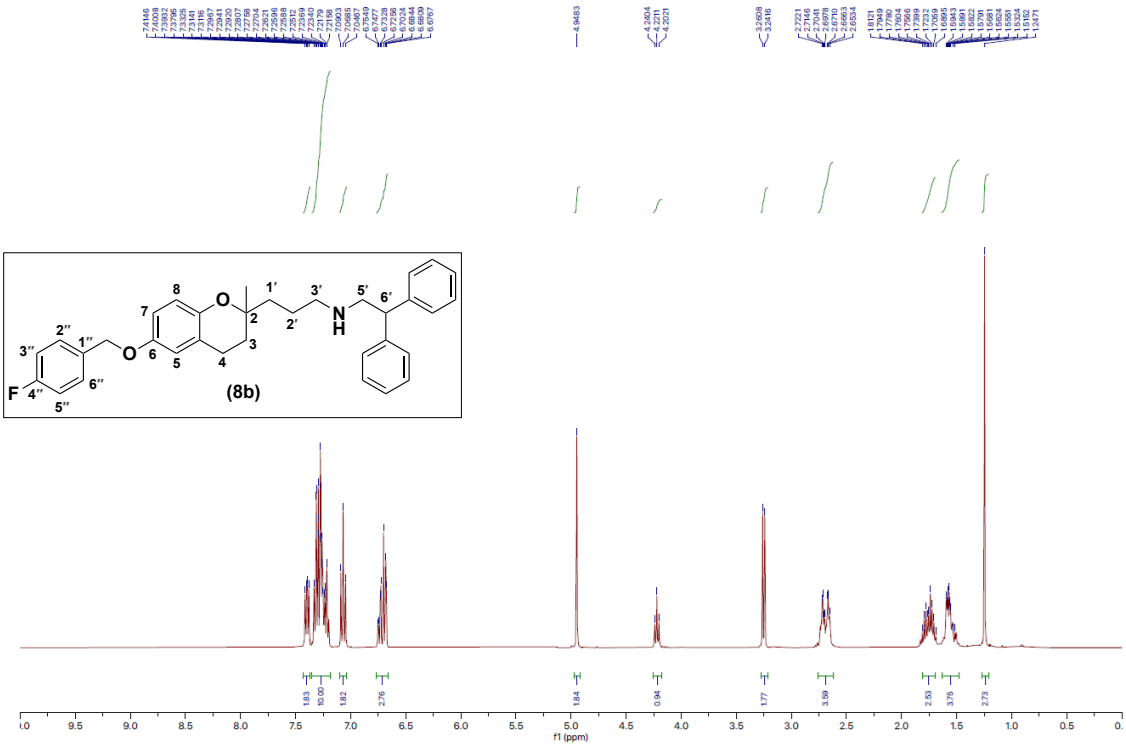
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-Benciloxi-2-[*N*-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**7f**).



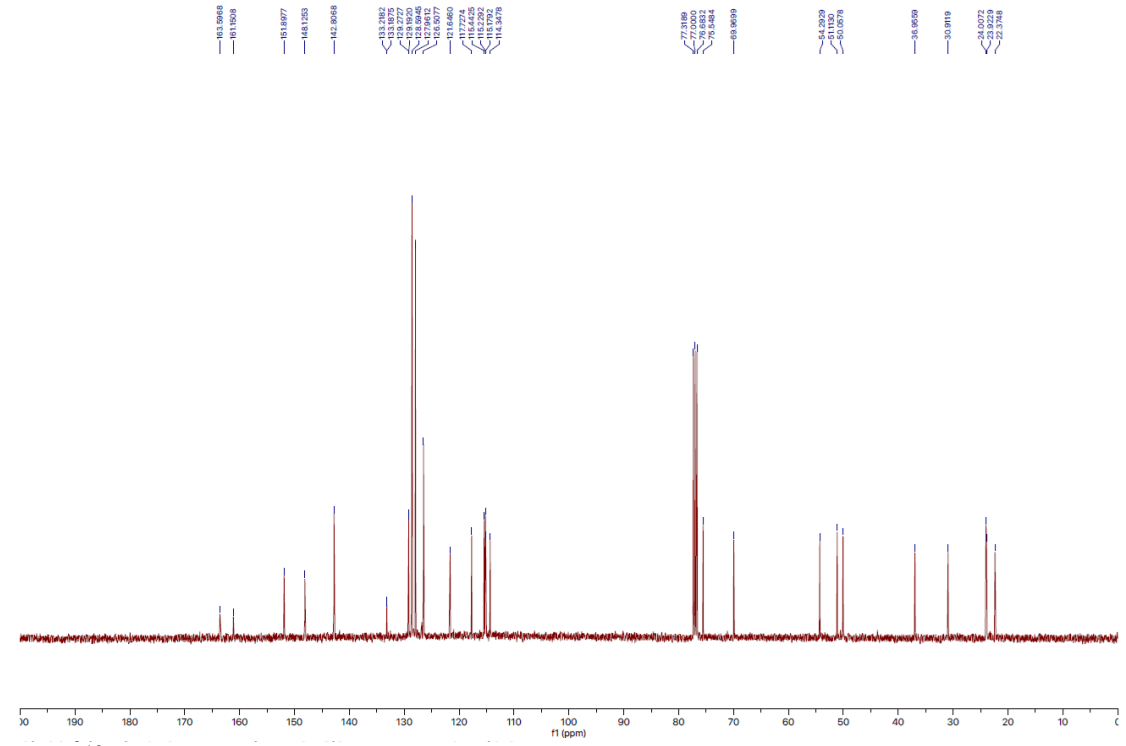
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8a**).



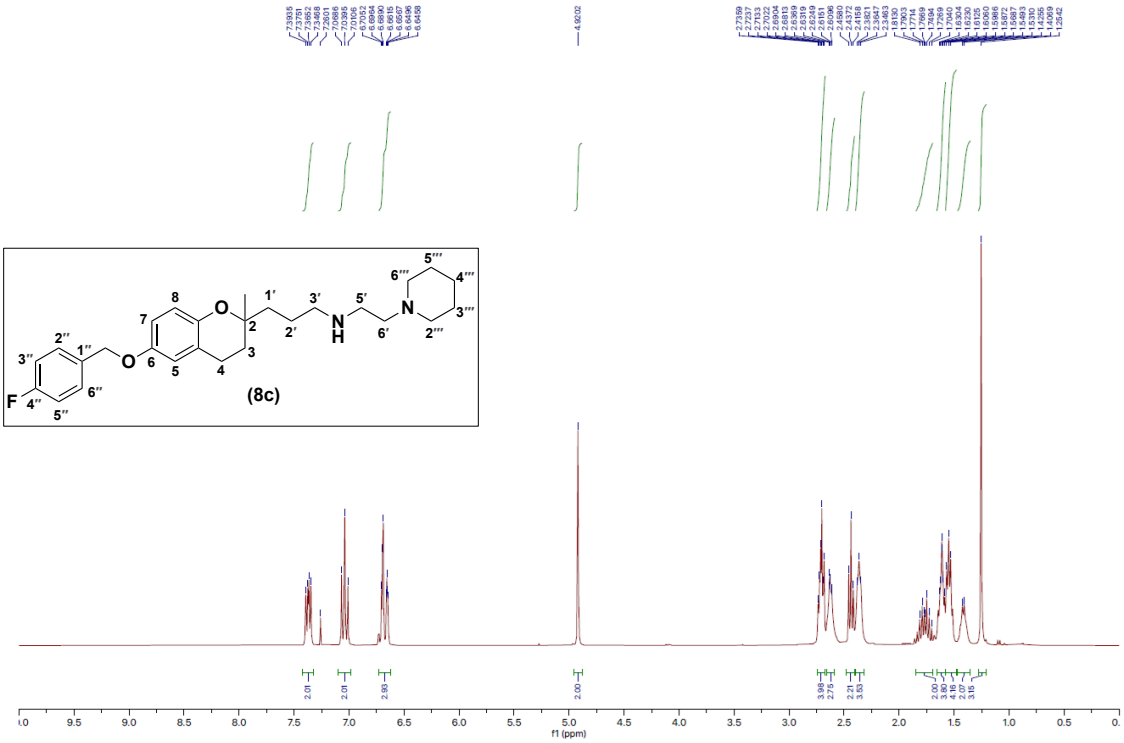
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8a**).



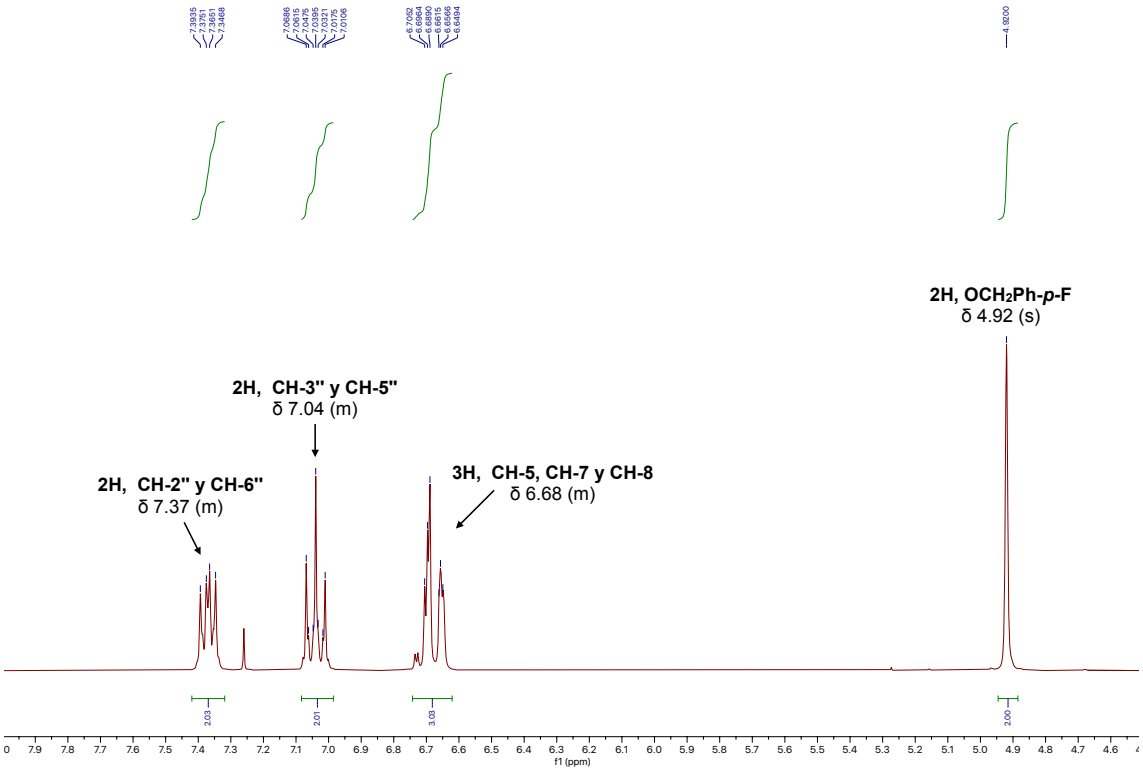
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8b**).



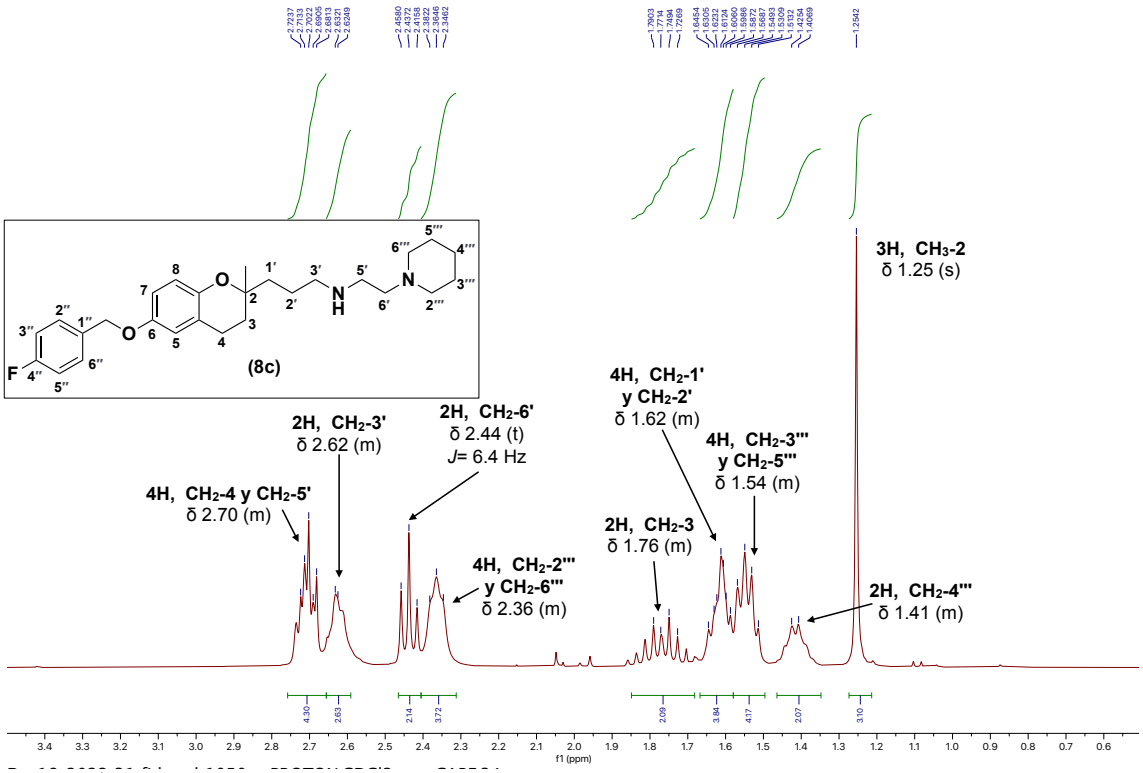
RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8b**).



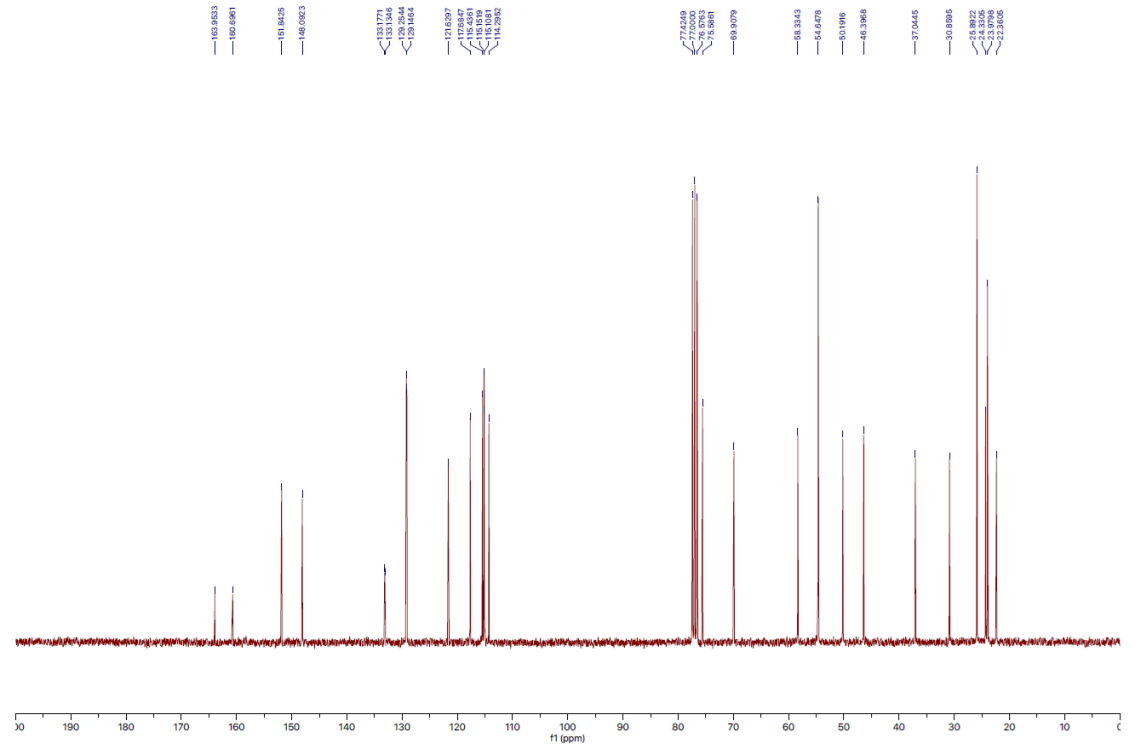
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



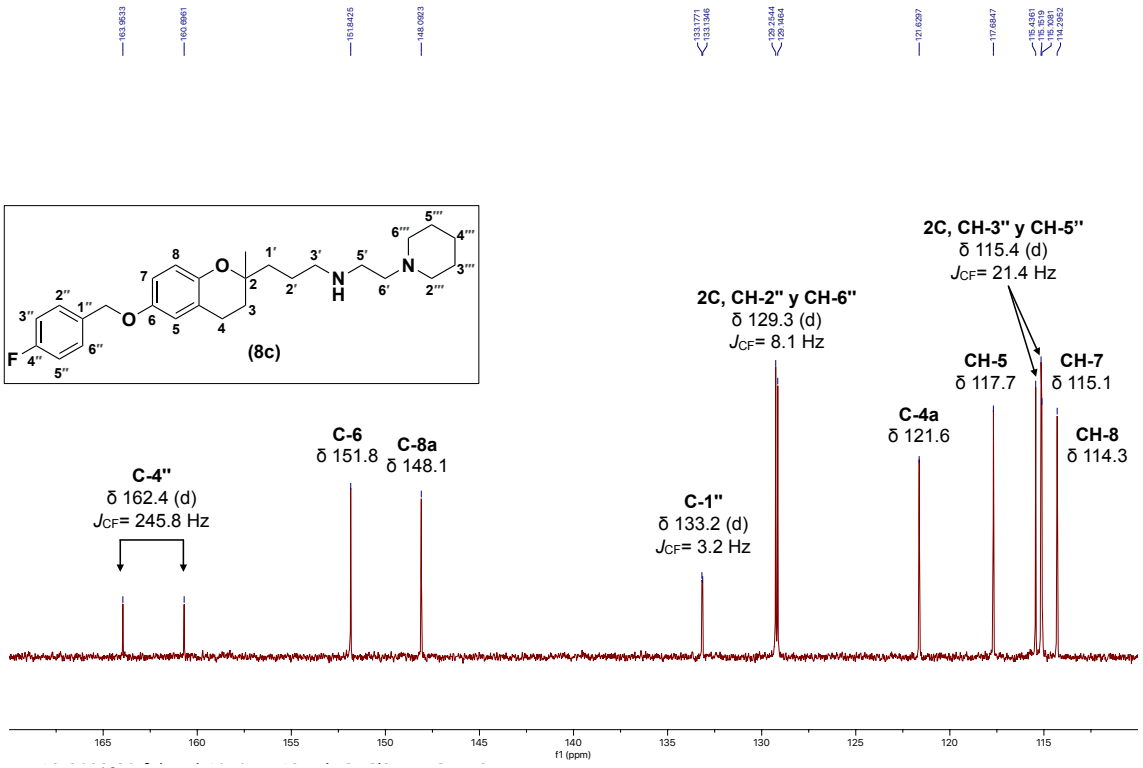
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



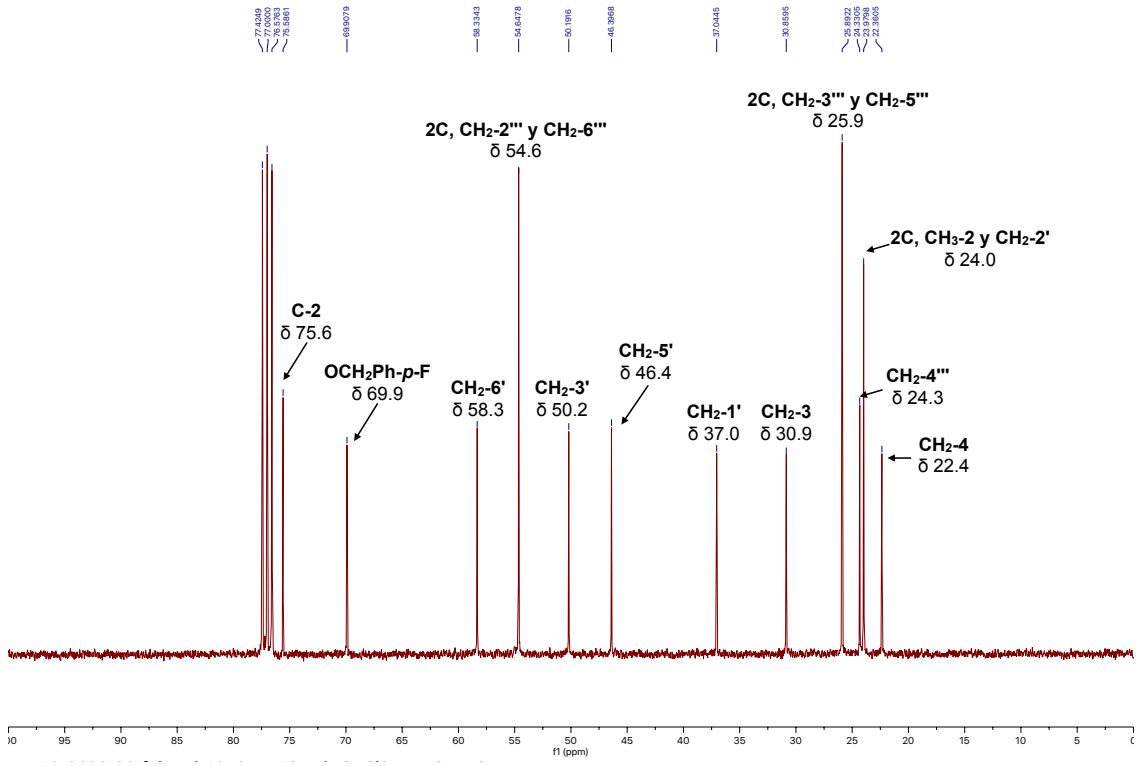
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



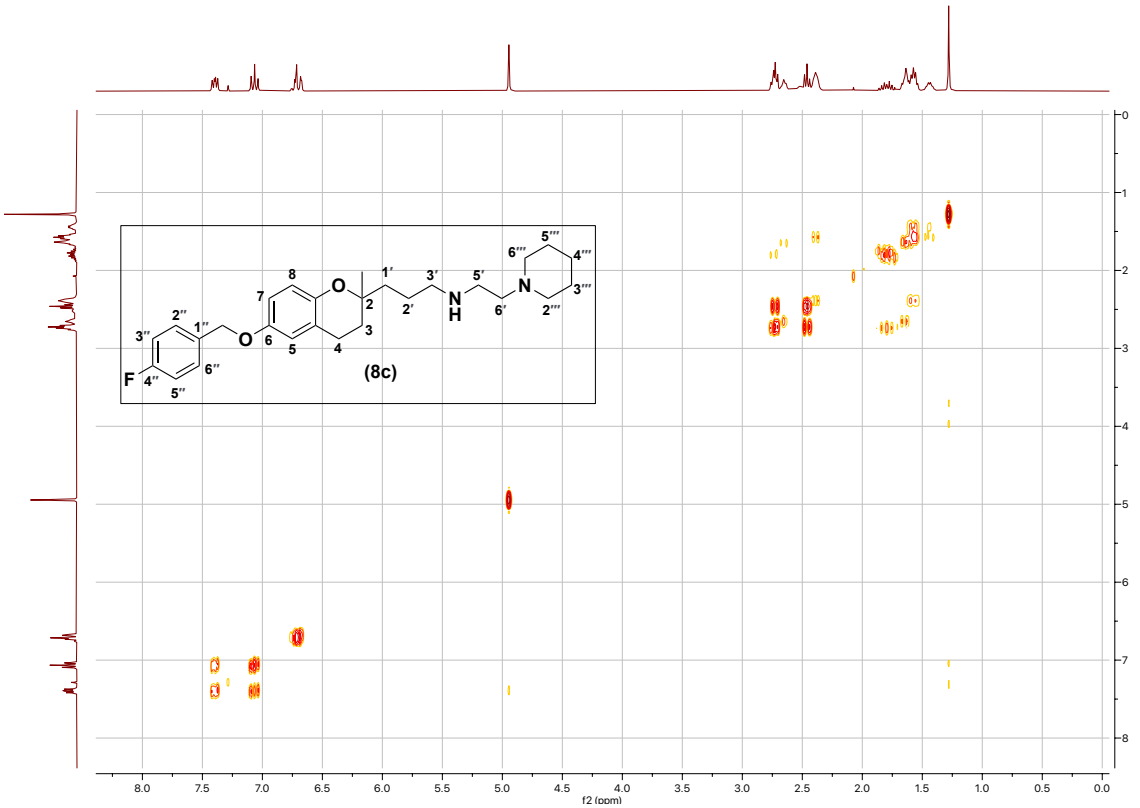
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



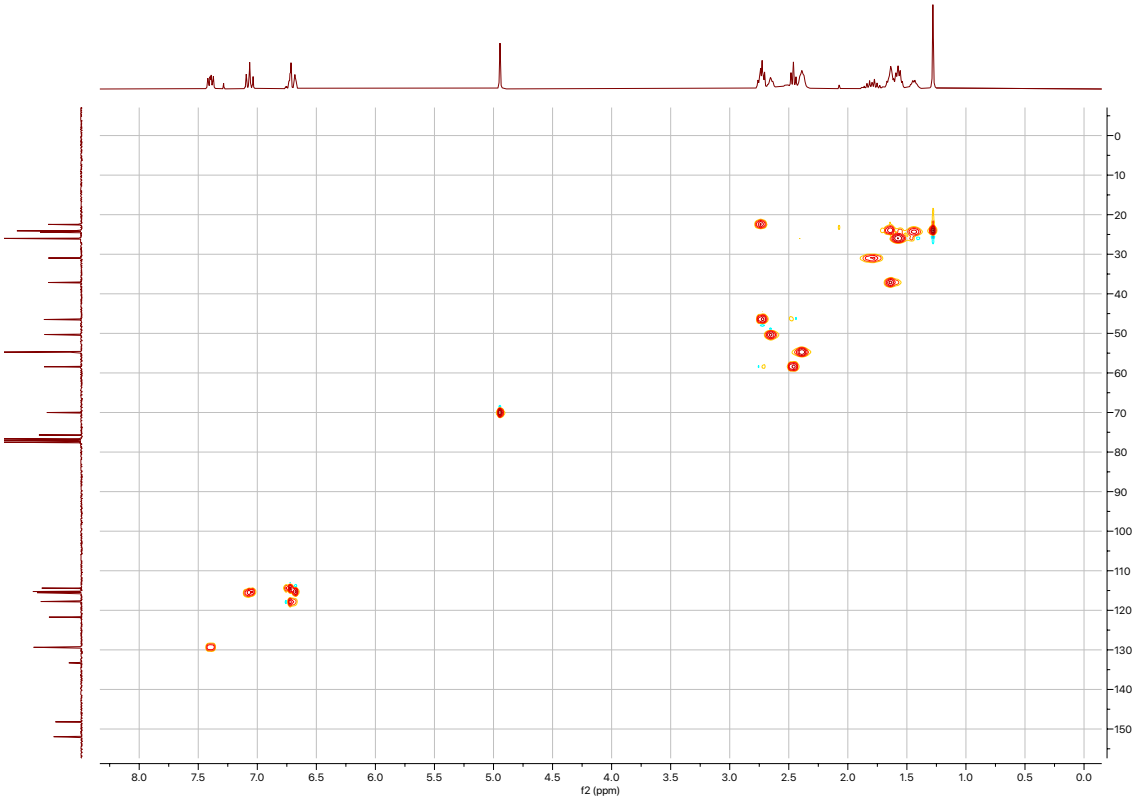
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



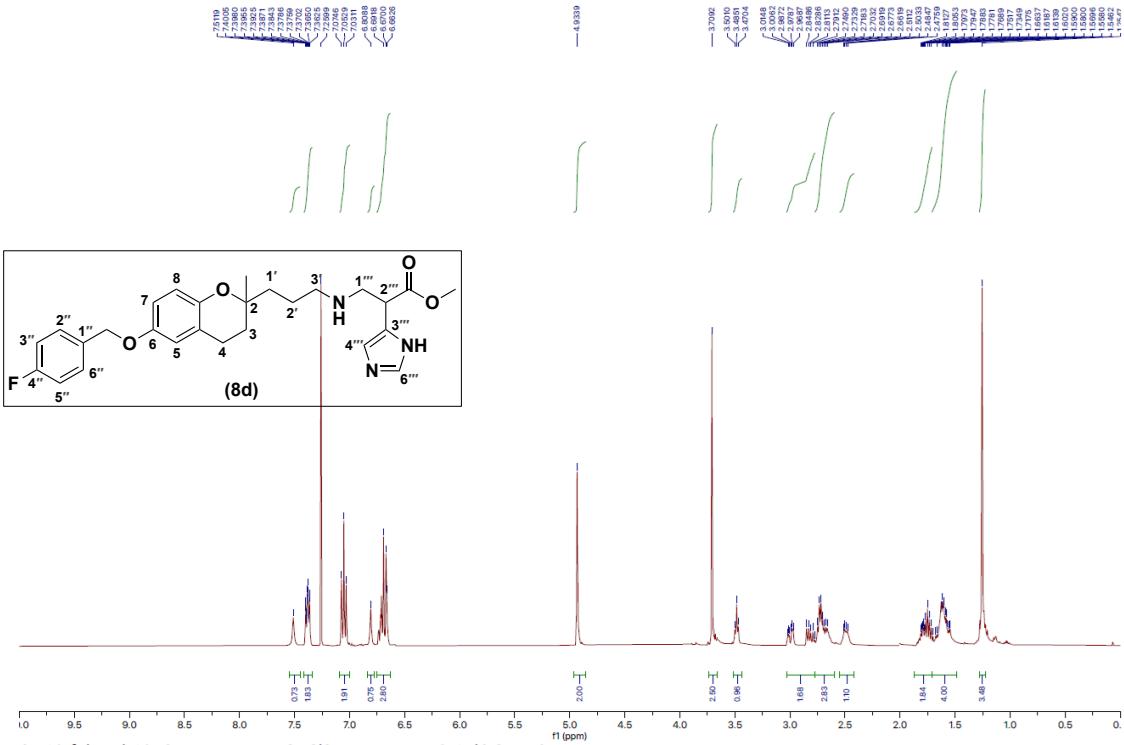
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



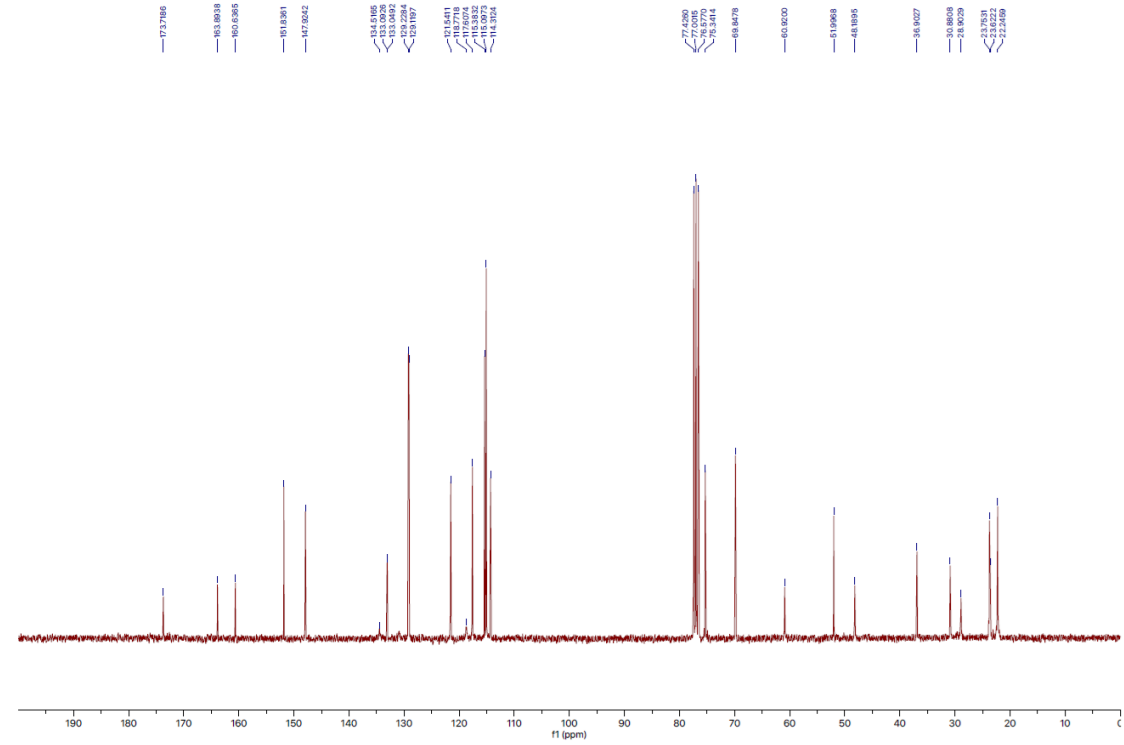
RMN COSY ($CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



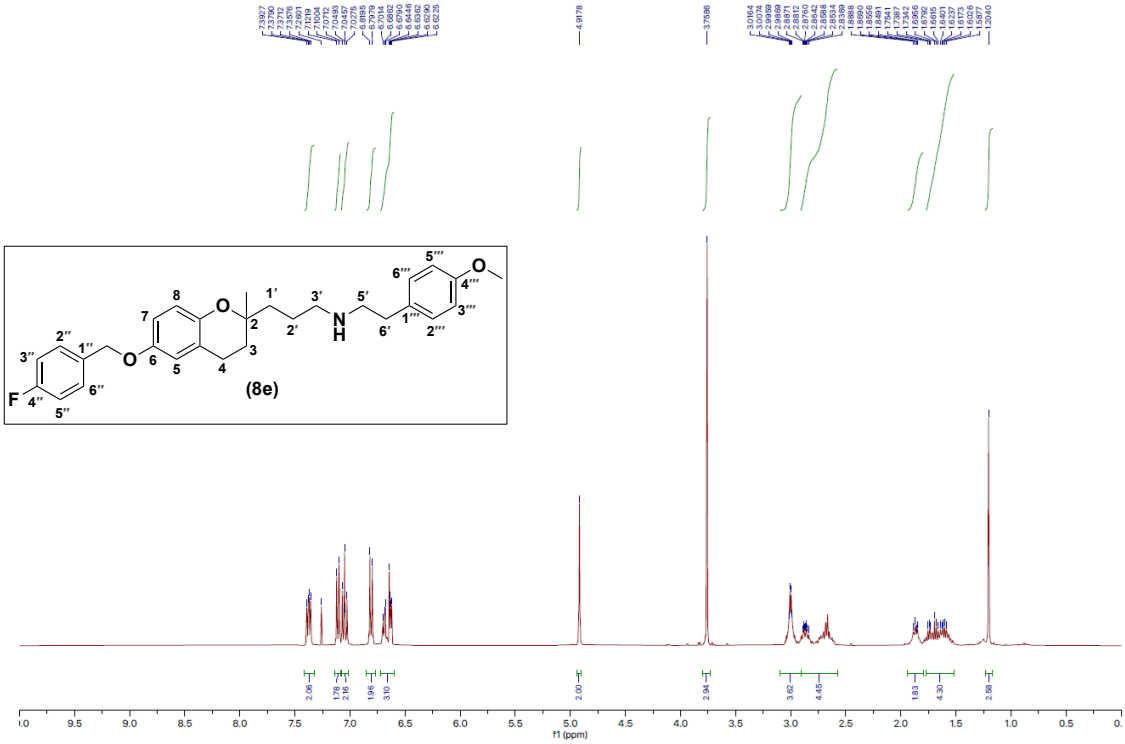
RMN HSQC ($CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8c**).



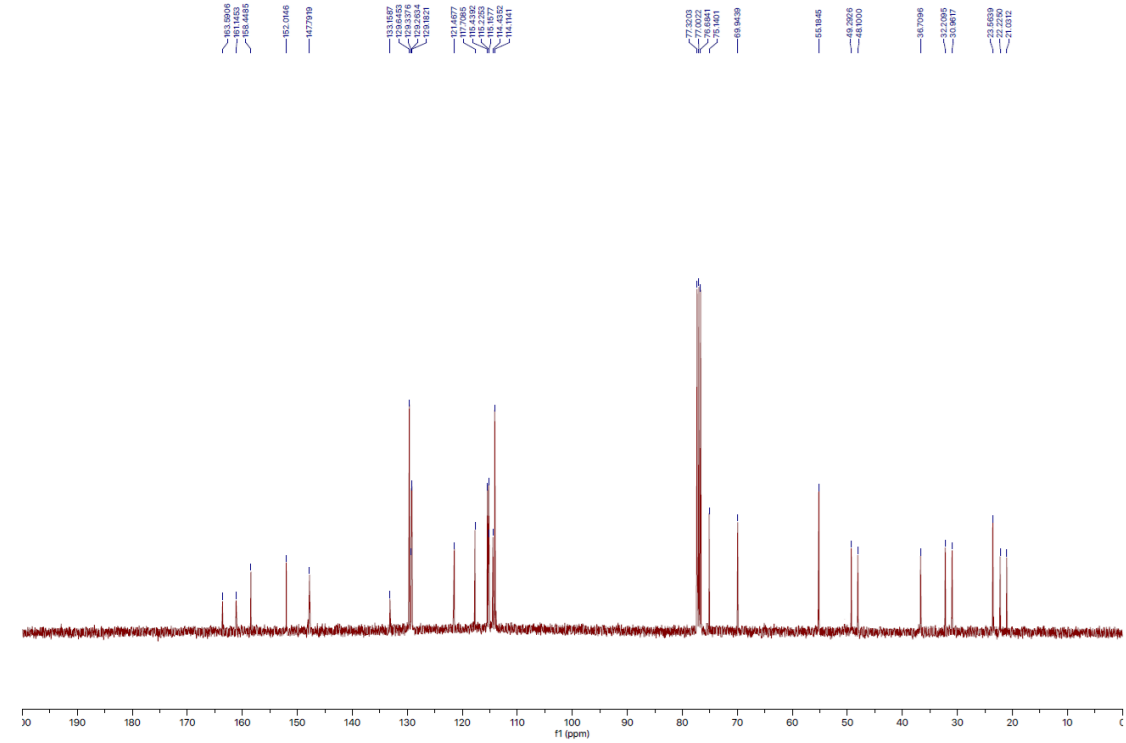
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(metilhistidinatopropan-amina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8d**).



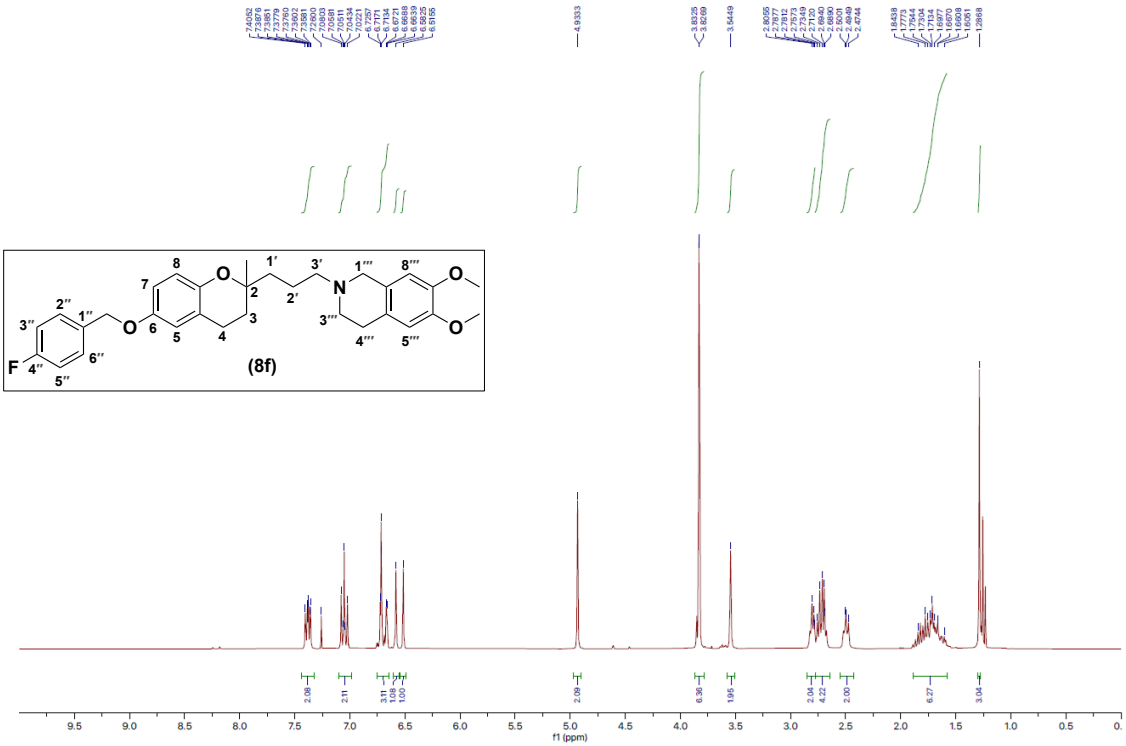
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(metilhistidinatopropan-amina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8d**).



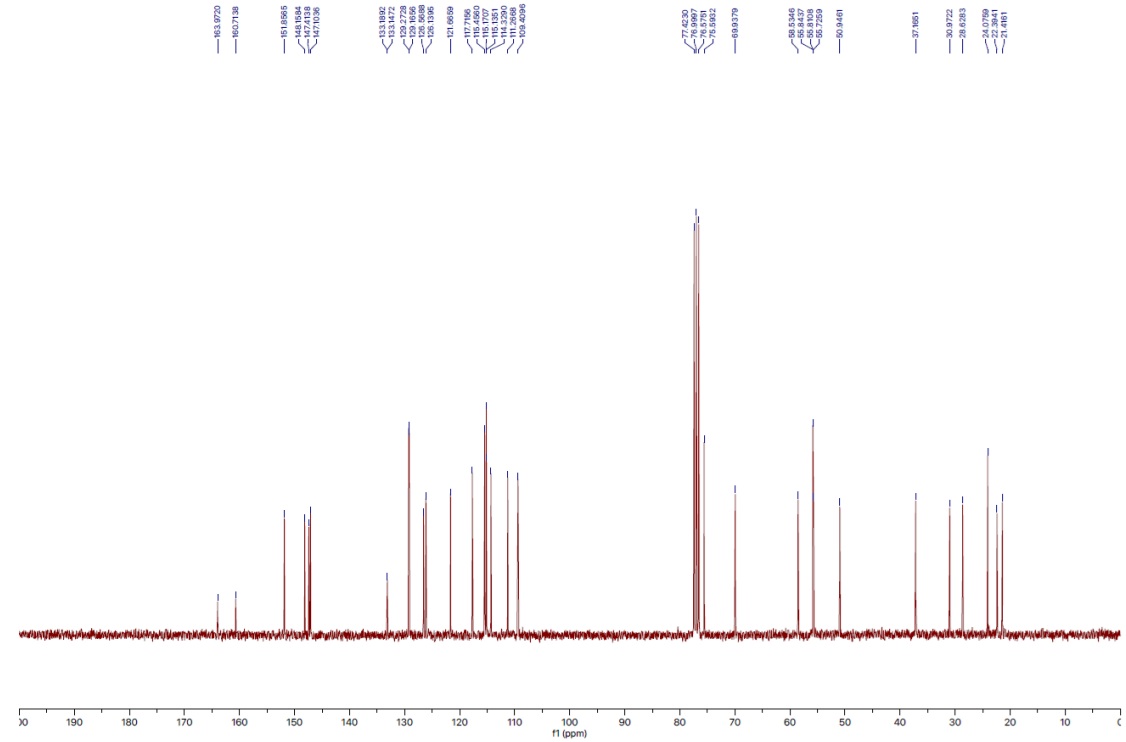
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8e**).



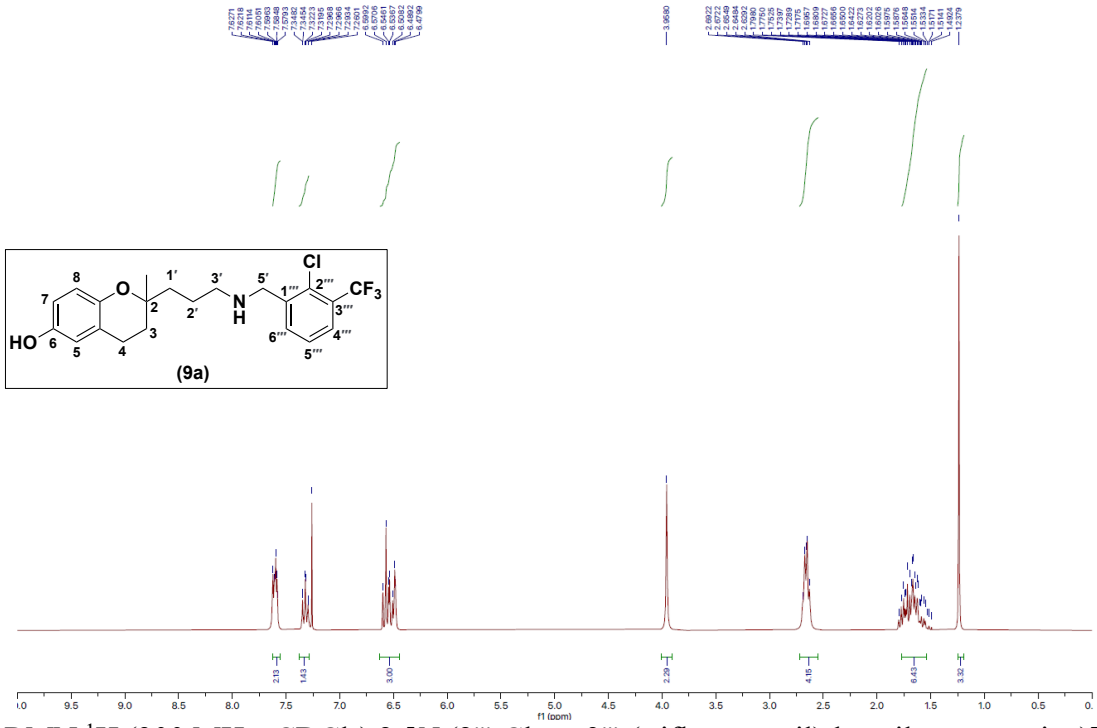
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8e**).



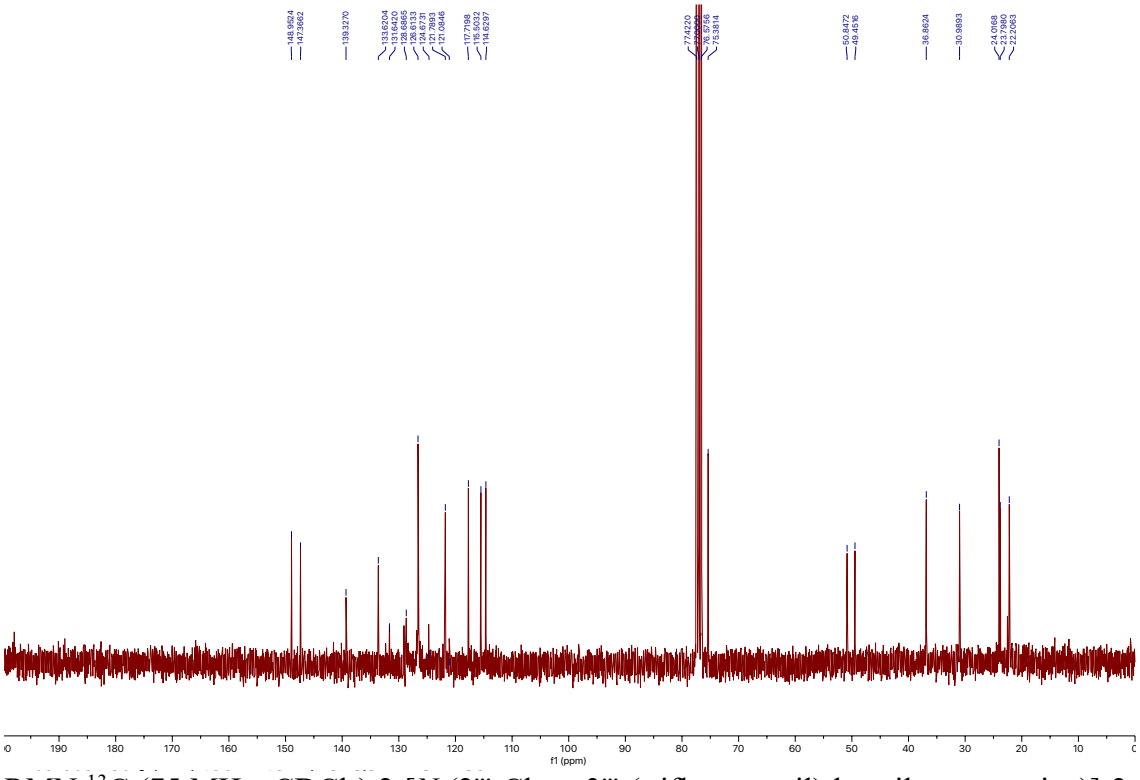
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8f**).



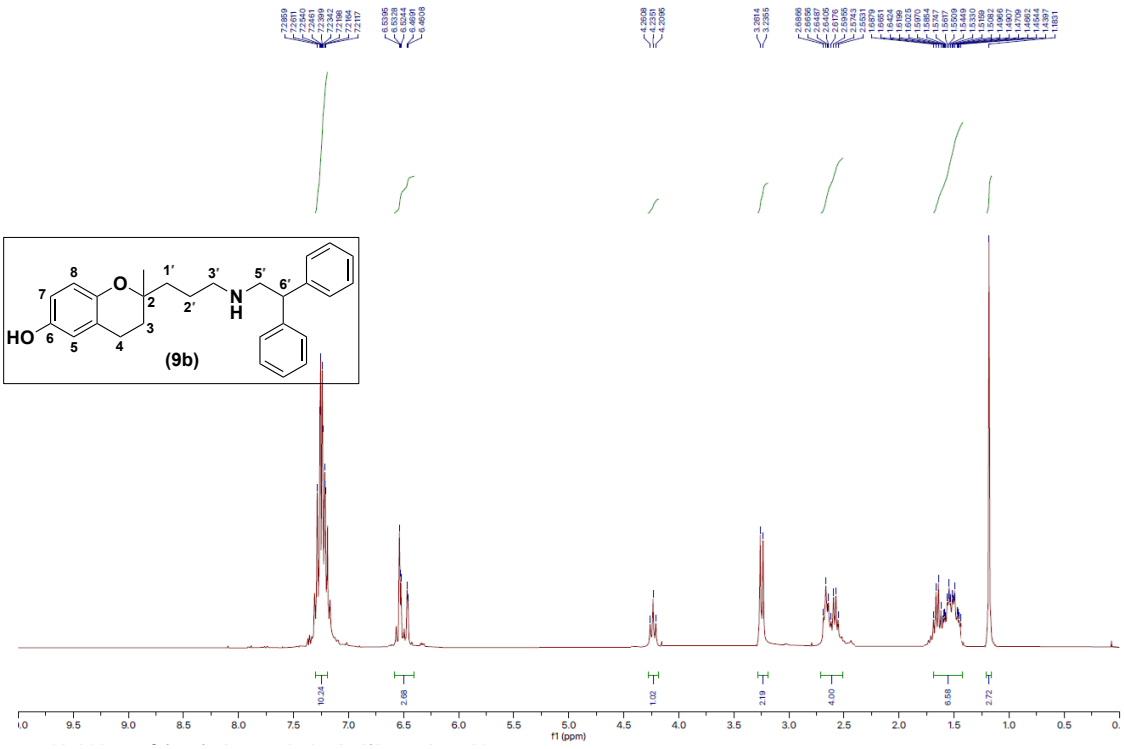
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-((6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopirano (**8f**).



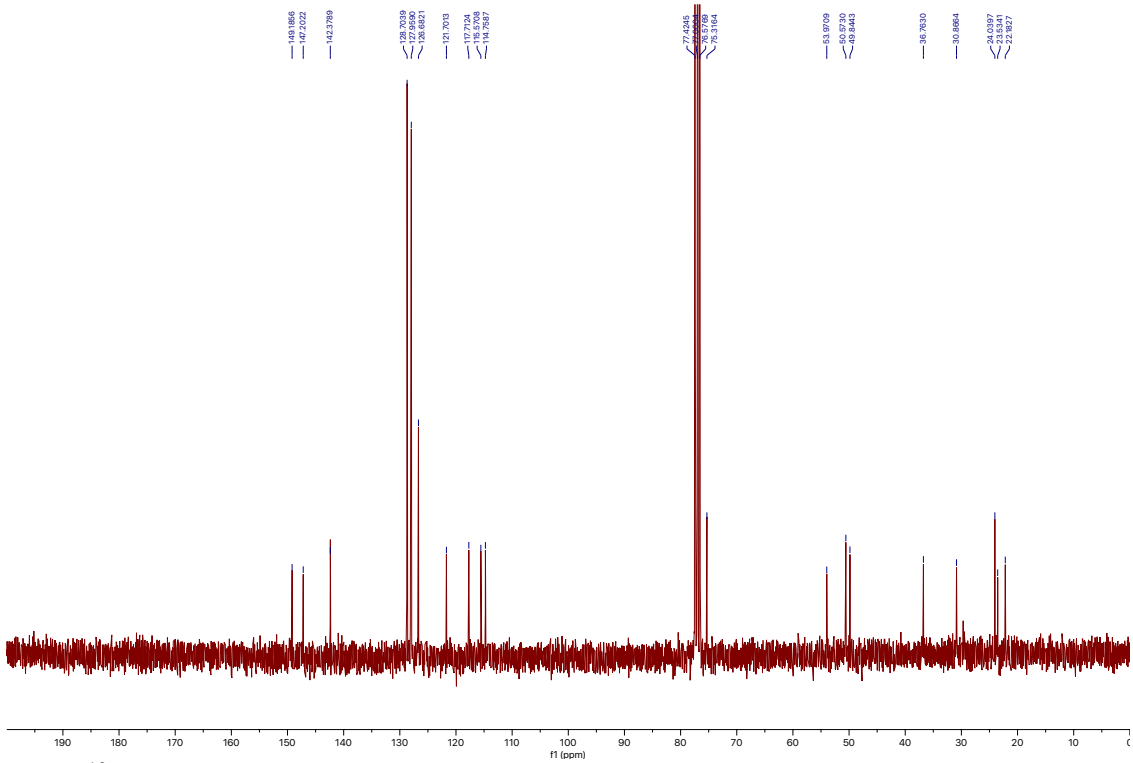
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-Cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9a**).



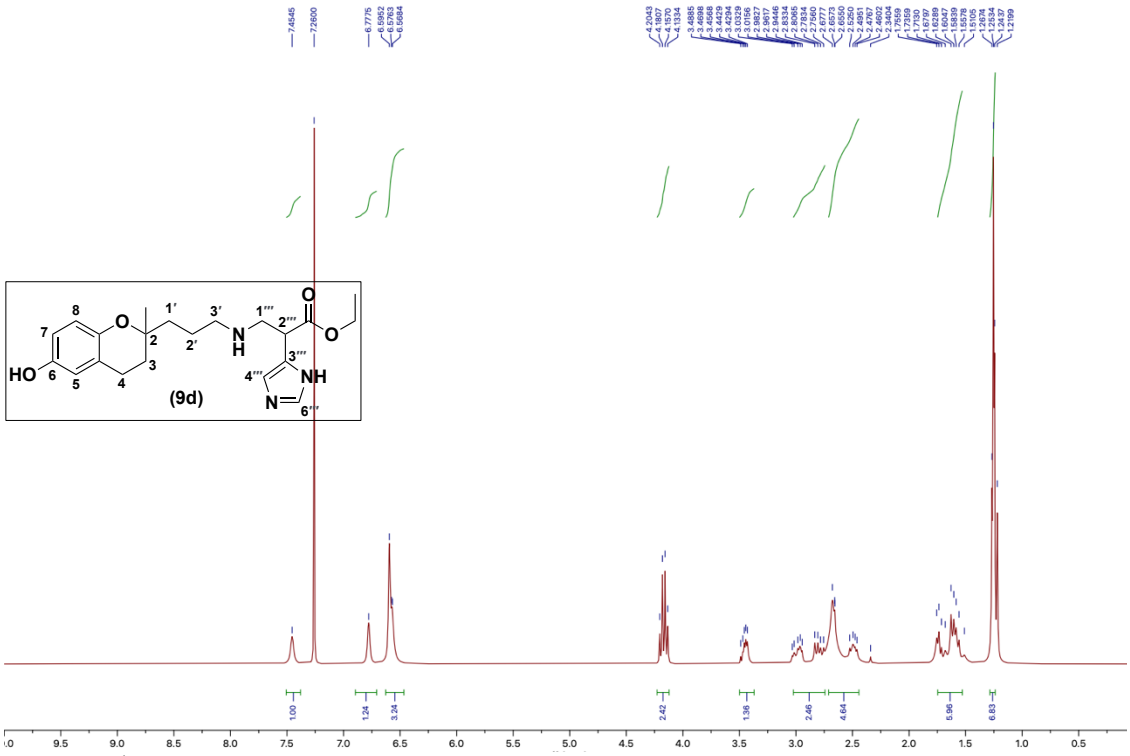
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-Cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9a**).



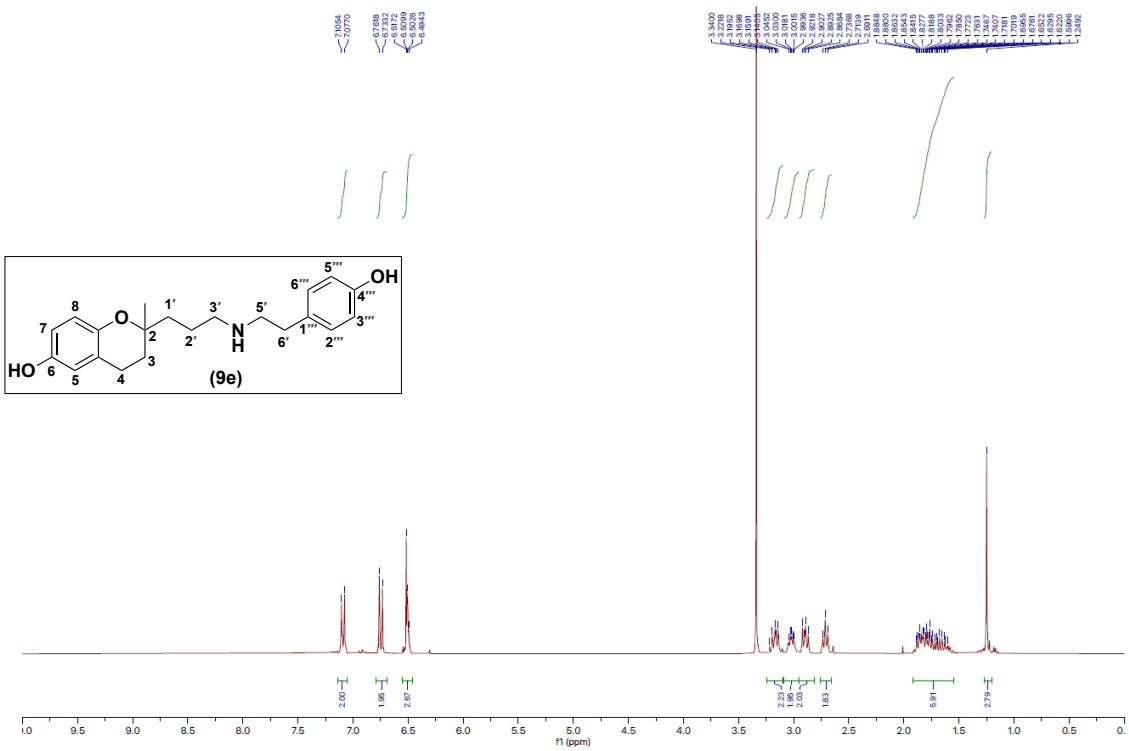
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-Difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzo-piran-6-ol (**9b**).



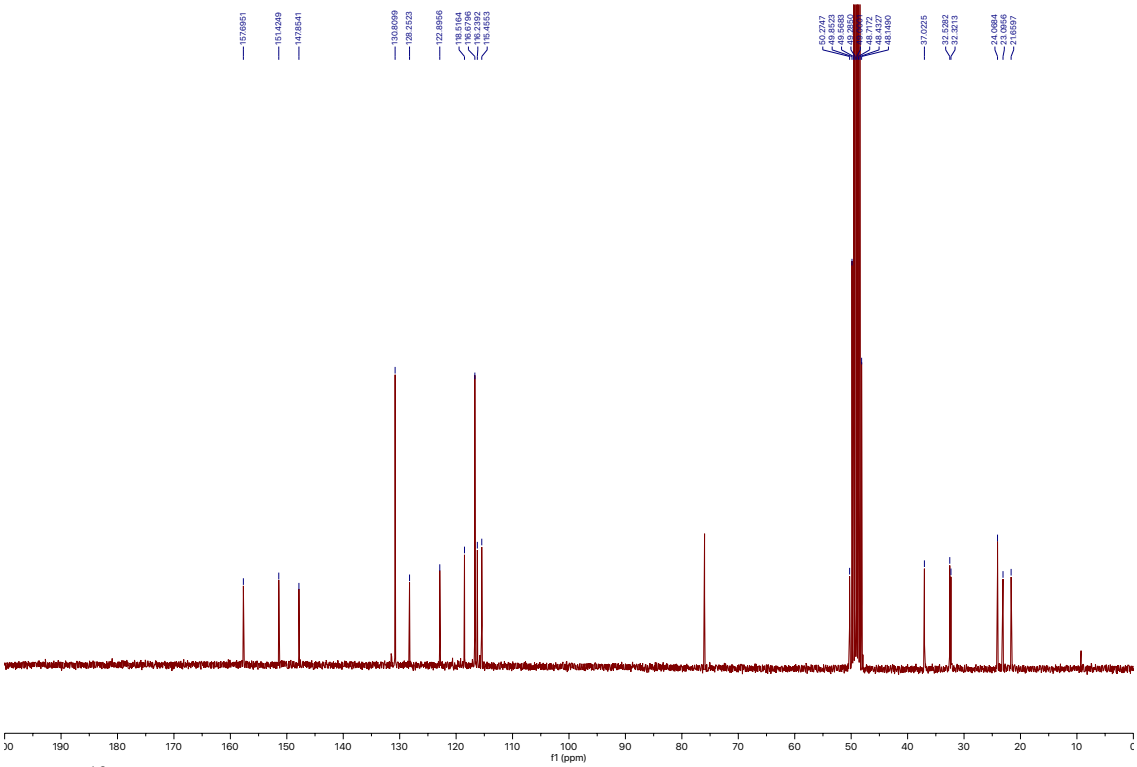
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-Difeniletilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzo-piran-6-ol (**9b**).



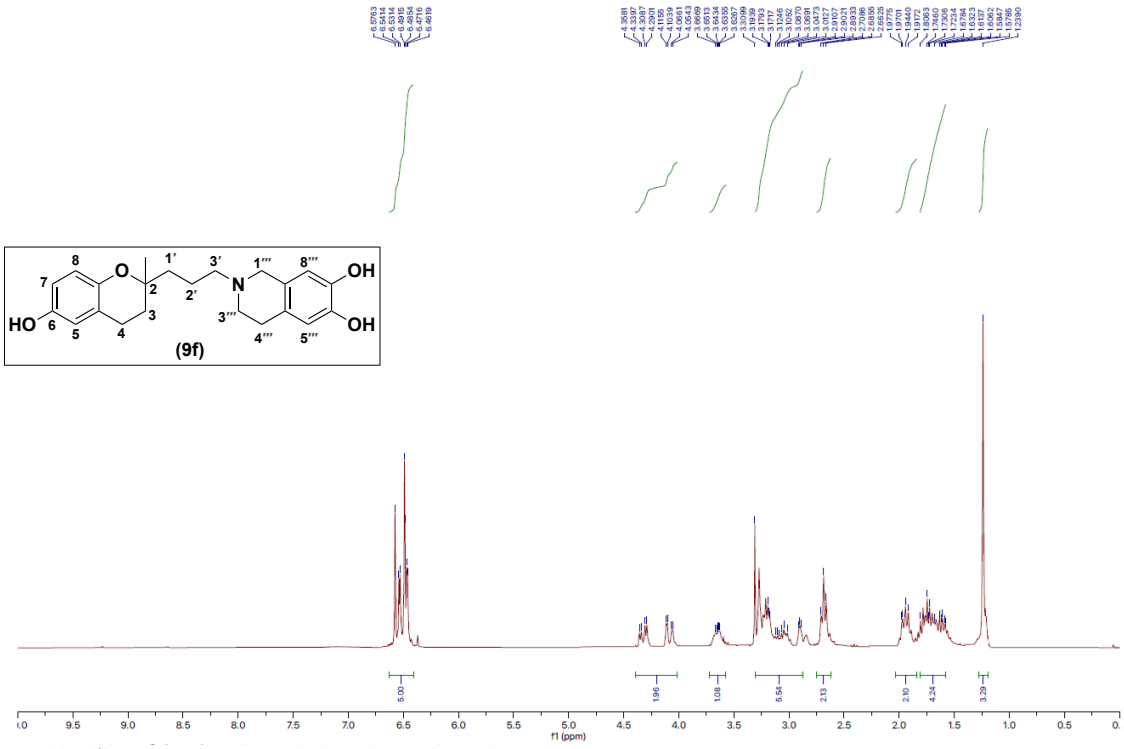
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(Etilhistidinatopropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9d**).



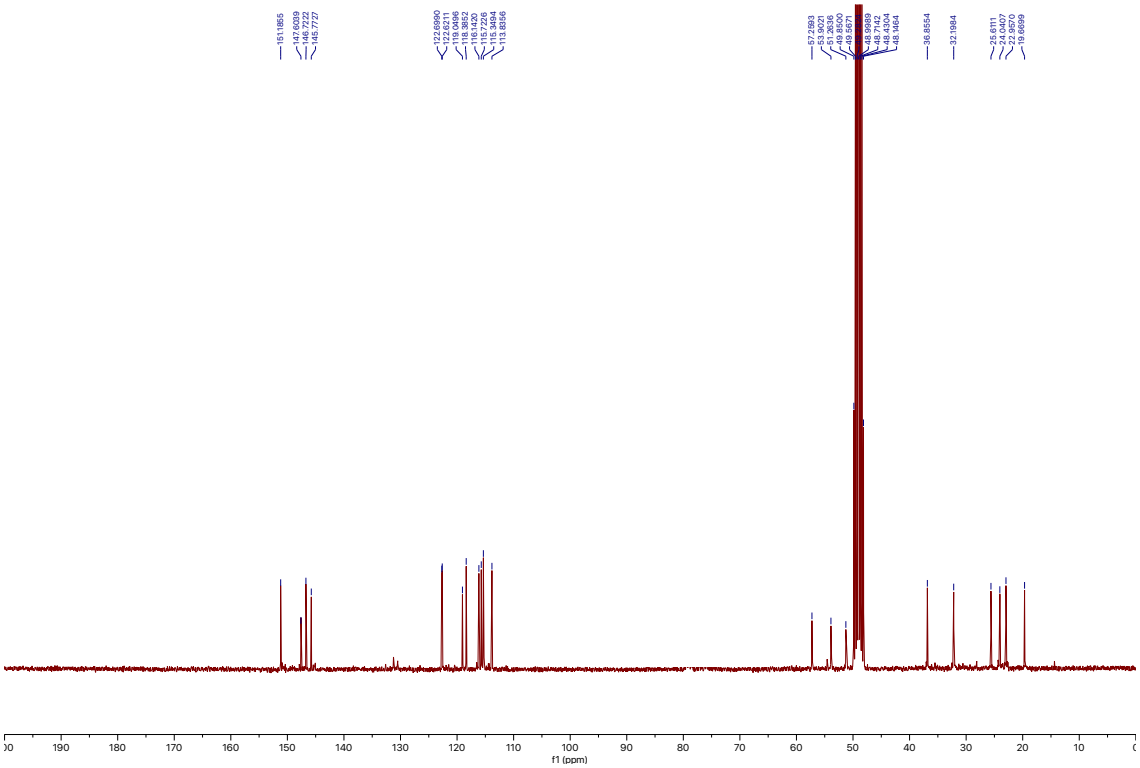
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) 2-[*N*-(*p*-Hidroxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9e**).



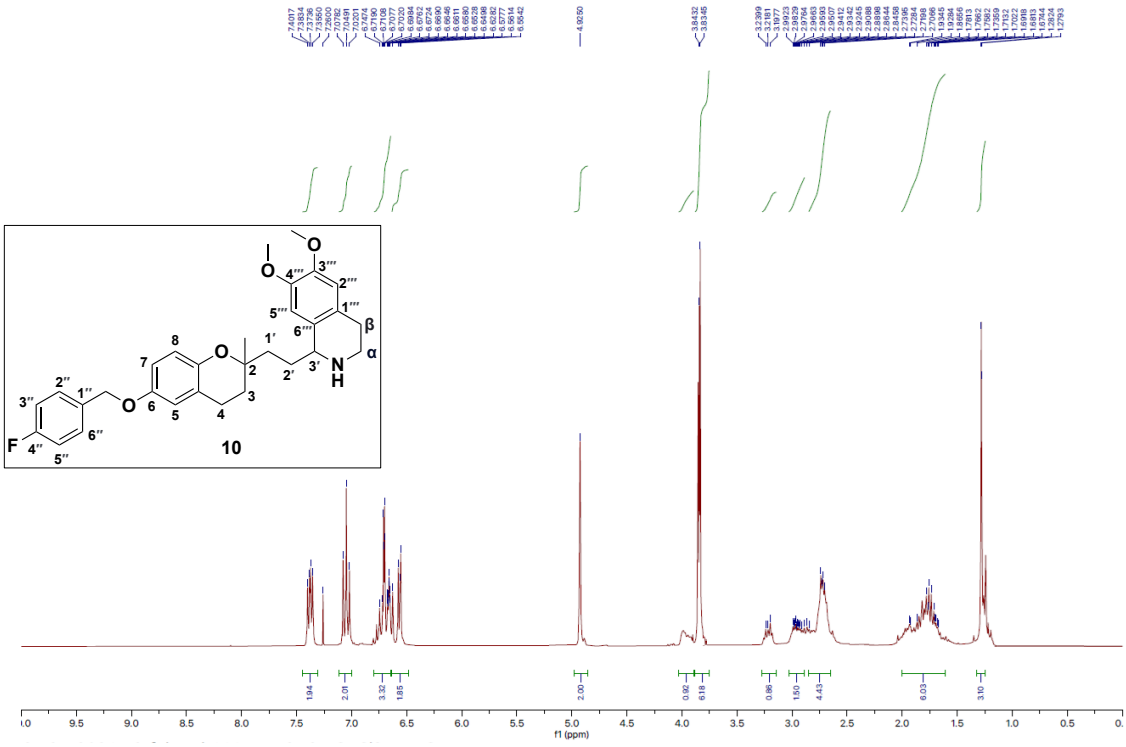
RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) 2-[*N*-(*p*-Hidroxifenetilpropanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9e**).



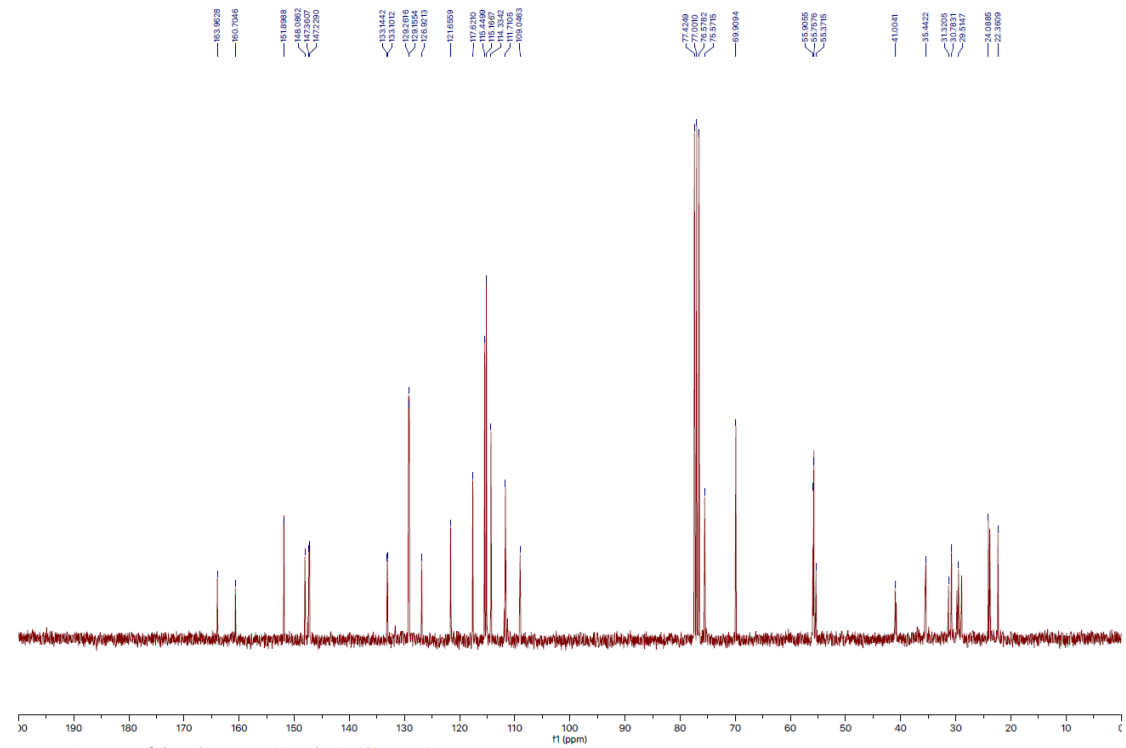
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD) 2-[*N*-((6,7-Dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9f**).



RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) 2-[*N*-((6,7-Dihidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina)]-2-metil-dihidrobenzopiran-6-ol (**9f**).



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 1-(2-(6-((*p*-Fluorobenciloxi)-2-metildihidrobenzopirano-2-il)etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (**10**).

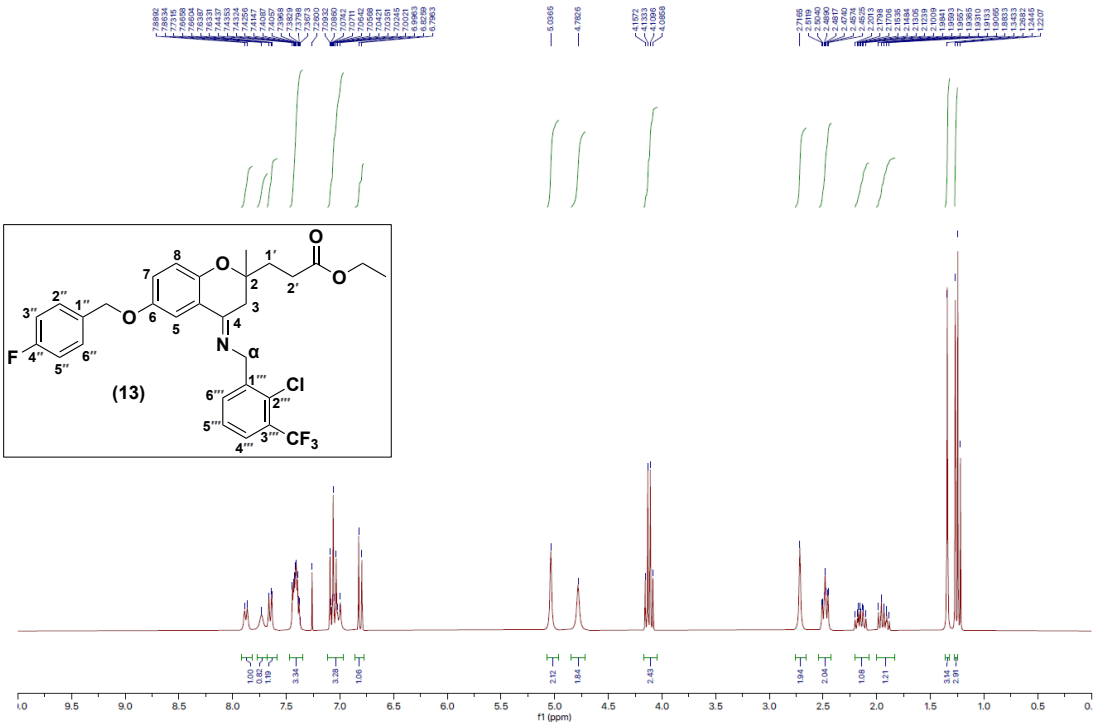


RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 1-(2-(6-((*p*-Fluorobenciloxi)-2-metildihidrobenzopirano-2-il)etil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína (**10**).

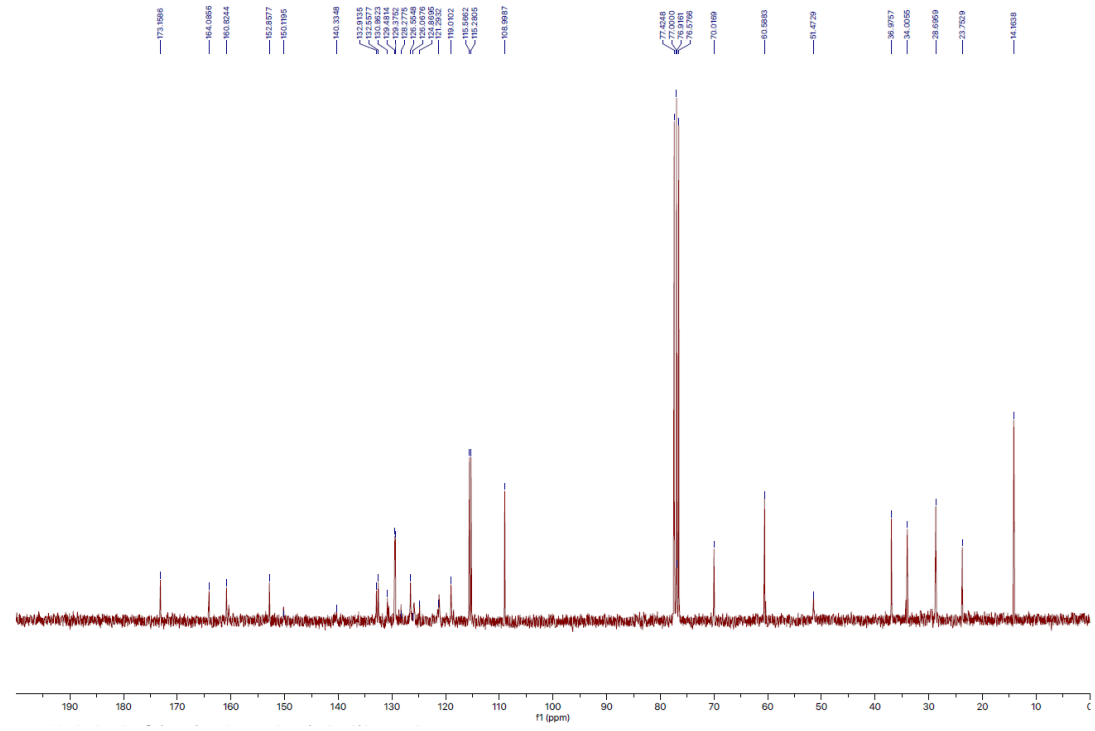
Anexo II: Espectros de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie a)

Espectros de RMN para los compuestos sintetizados

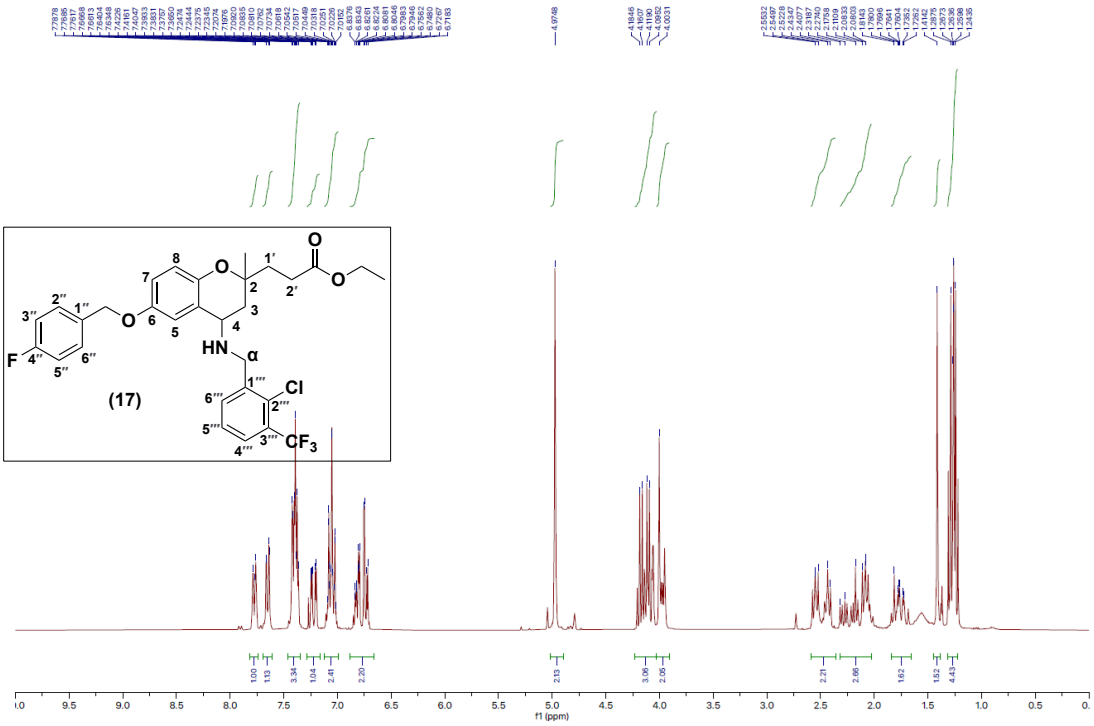
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)imino)]-2-metilbenzopirano **(13)**	212
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopirano **(17)**	213
2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(18)**	214
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(19)**	215
2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(20)**	216
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(21)**	217
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22a)**	218
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22b)**	219
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22c)**	220
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22d)**	221
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22e)**	222
2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-(2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23a)**	223
2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23c)**	224
2-[*N*-(*p*-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23d)**	225
2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23e)**	225



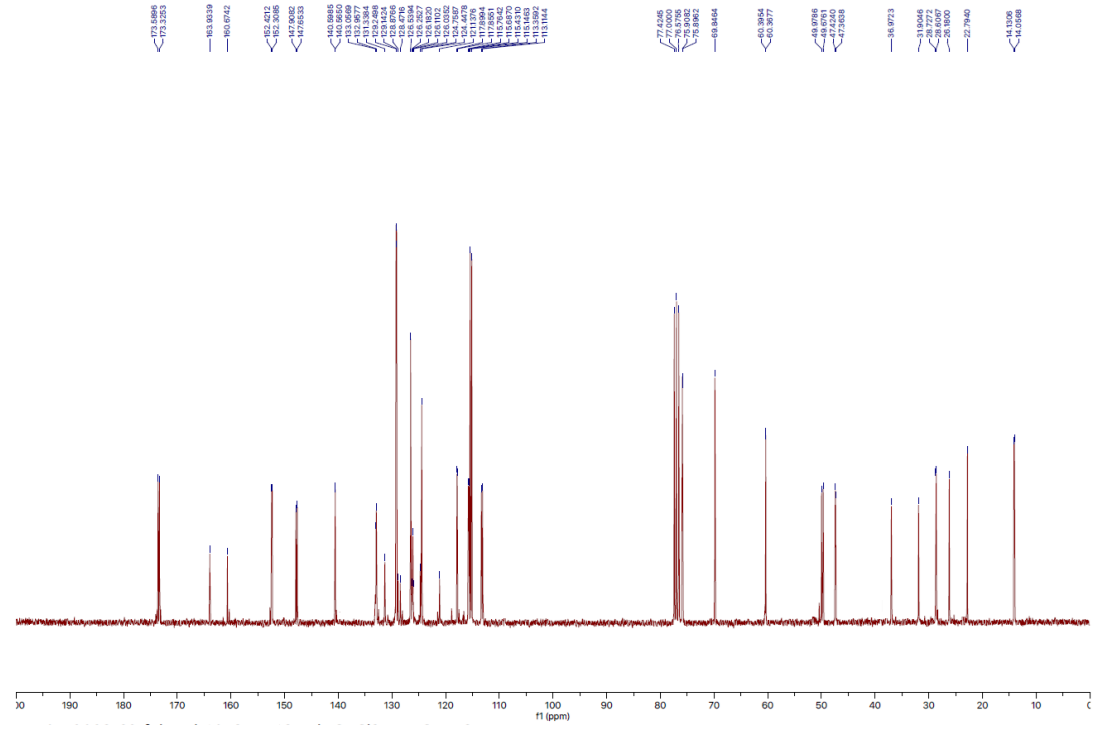
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)imino)]-2-metilbenzopirano **(13)**.



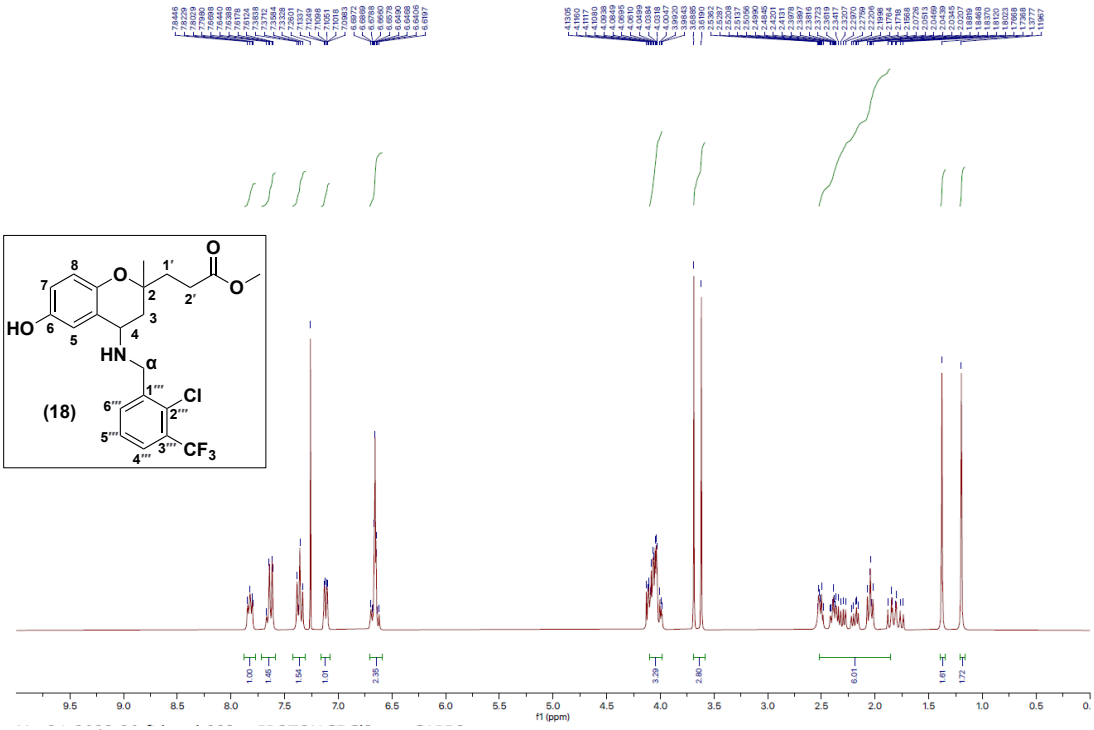
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)imino)]-2-metilbenzopirano **(13)**.



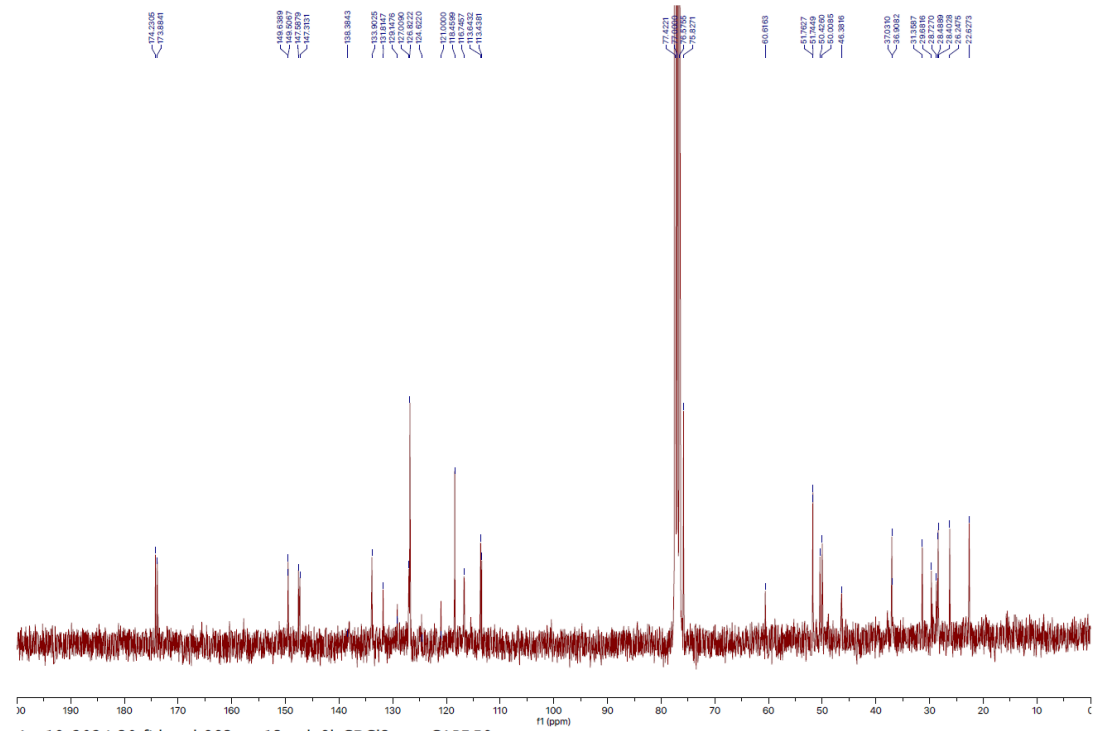
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopirano **(17)**.



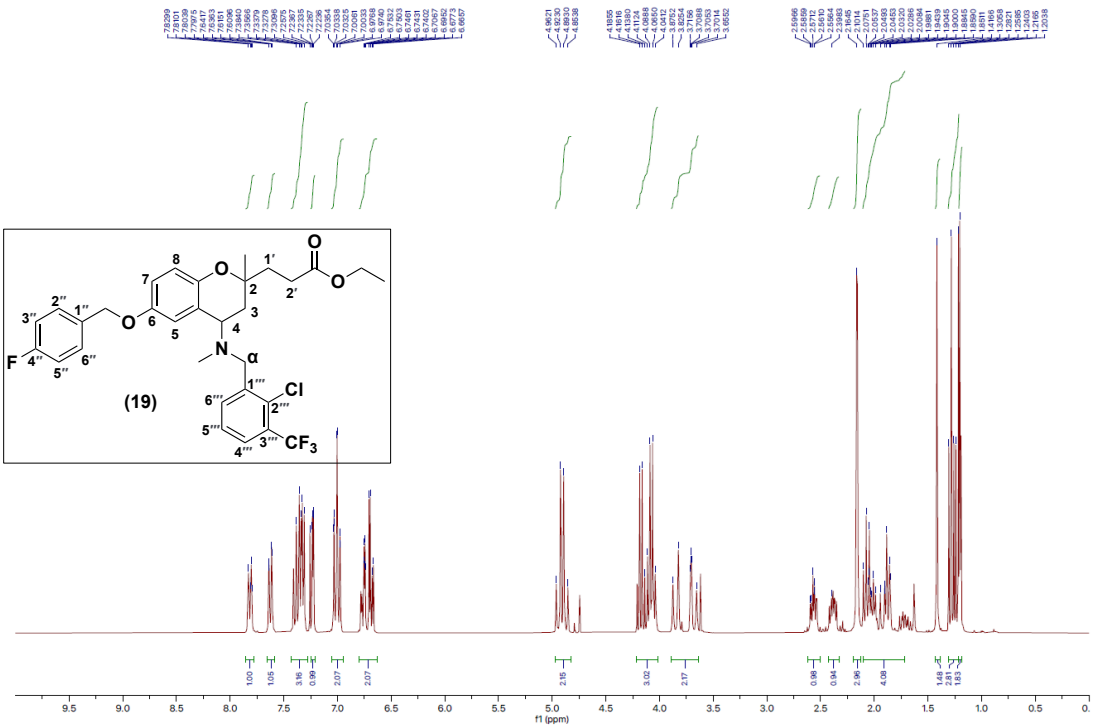
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopirano **(17)**.



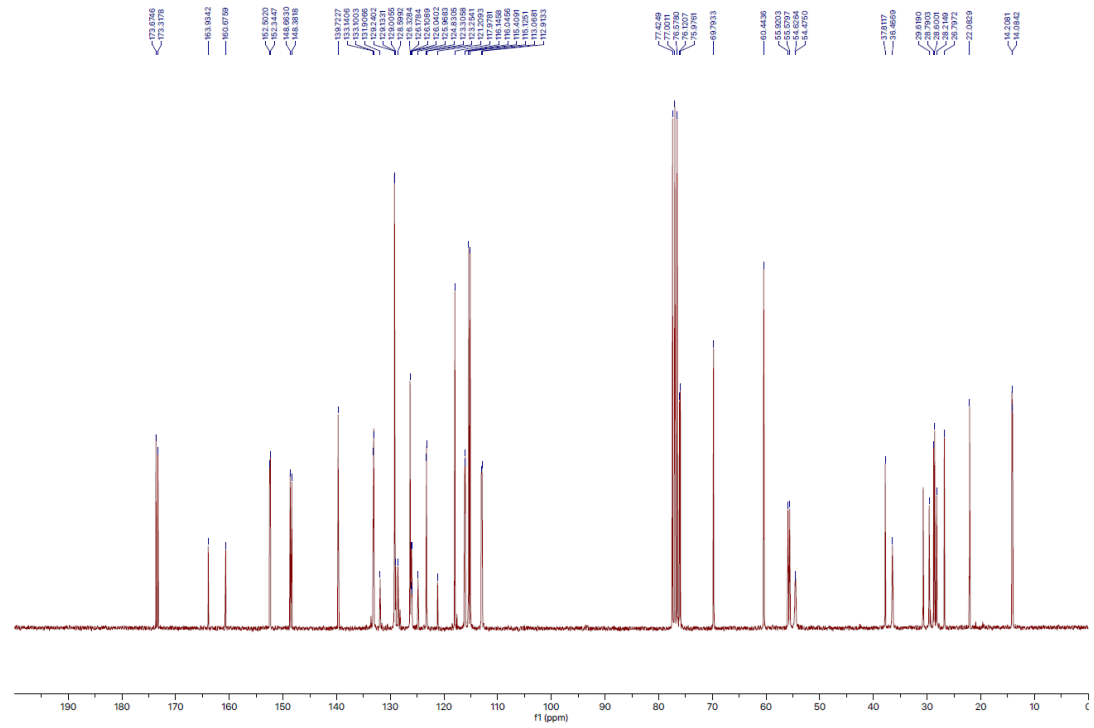
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(18)**.



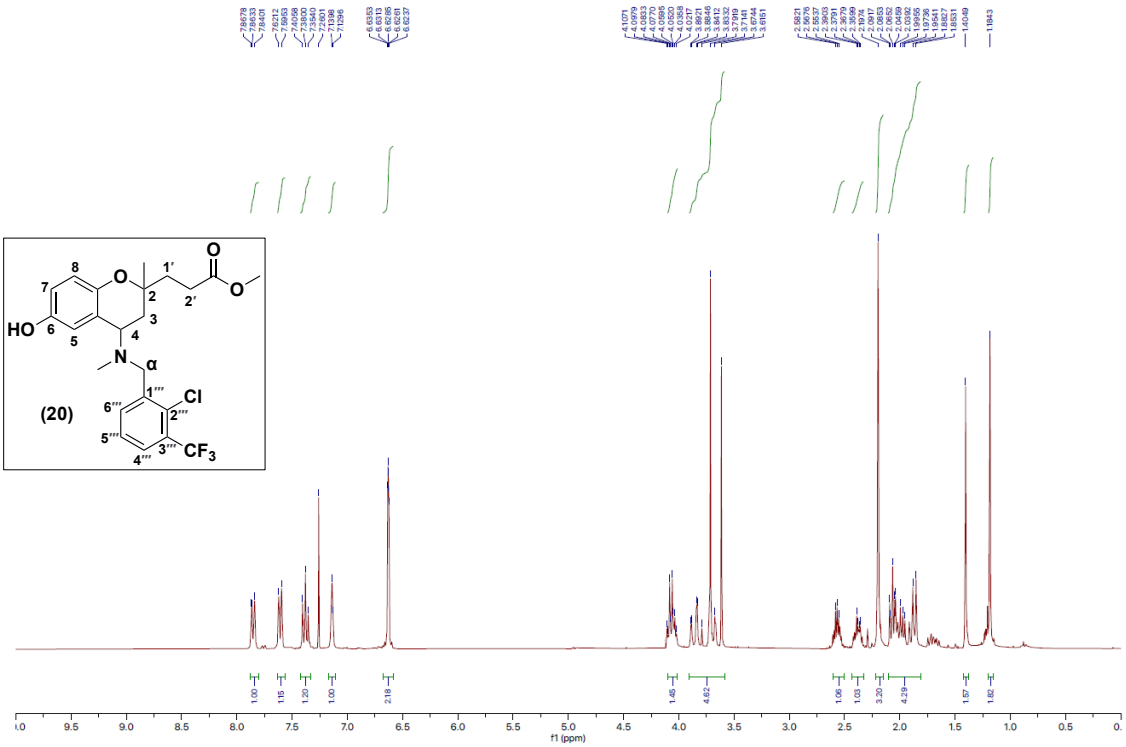
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(18)**.



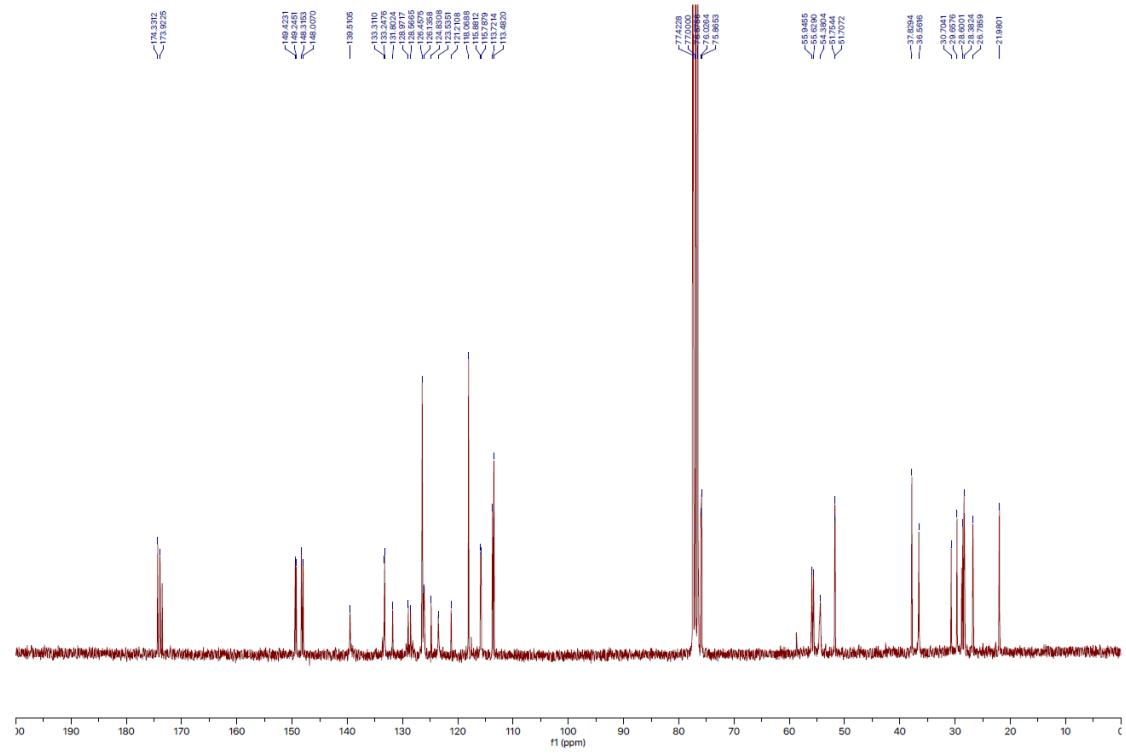
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(19)**.



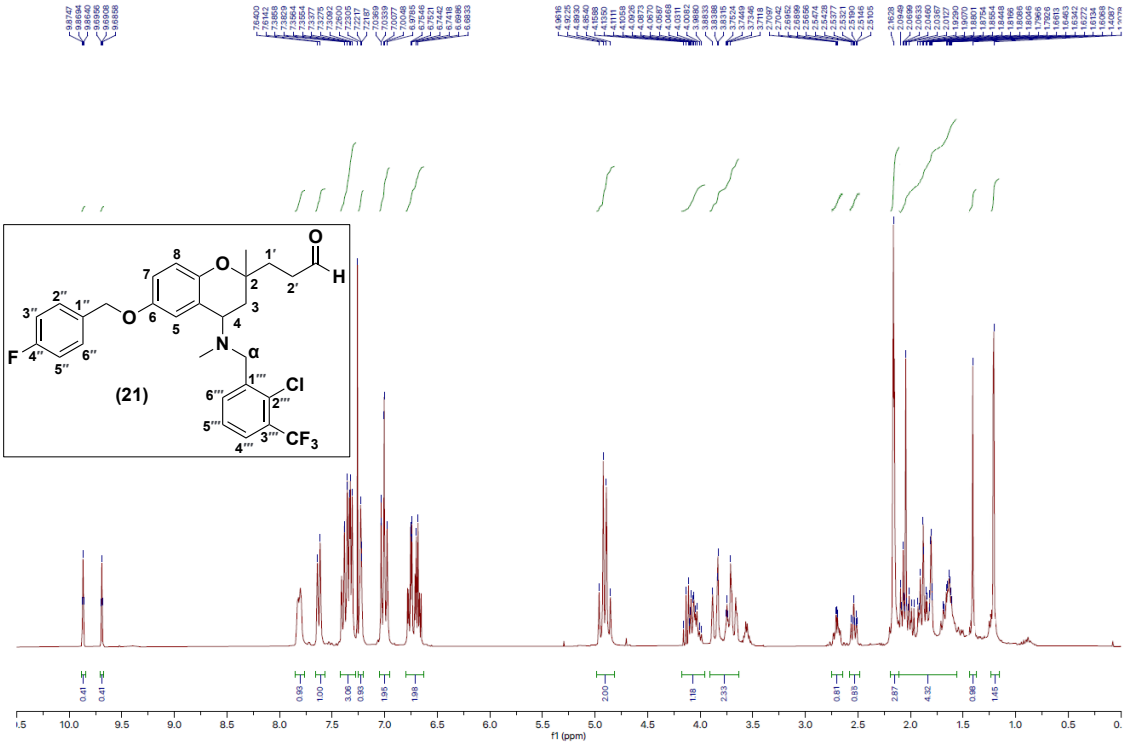
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(19)**.



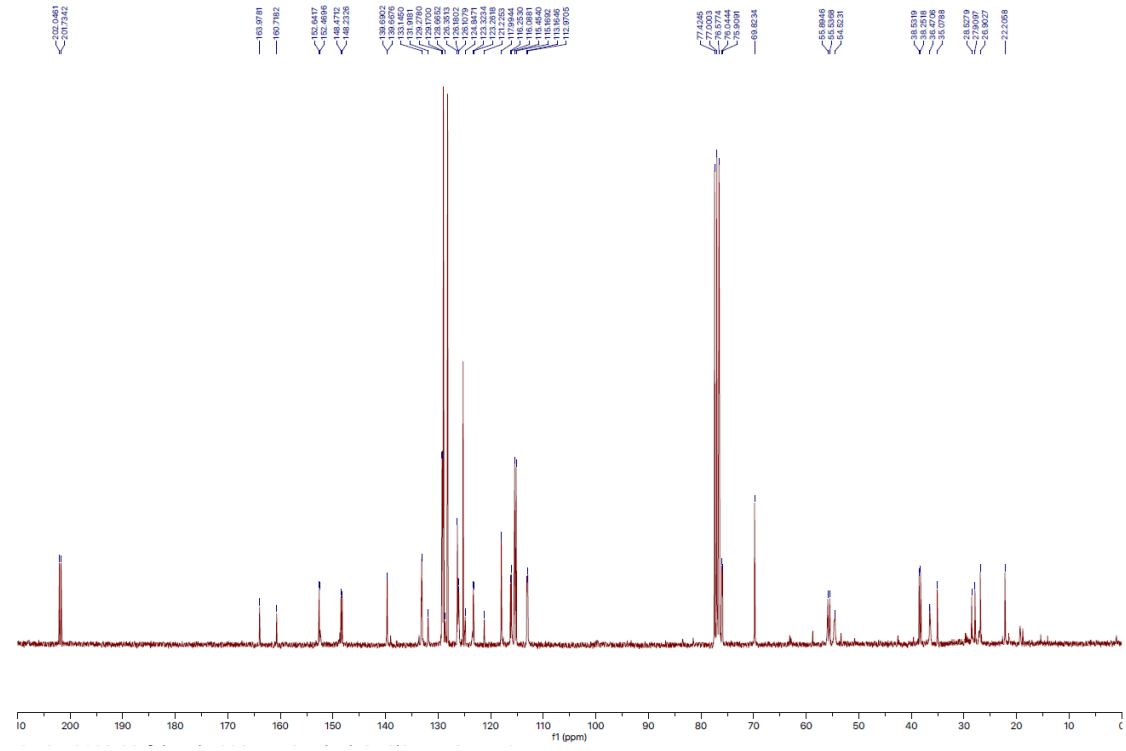
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(20)**.



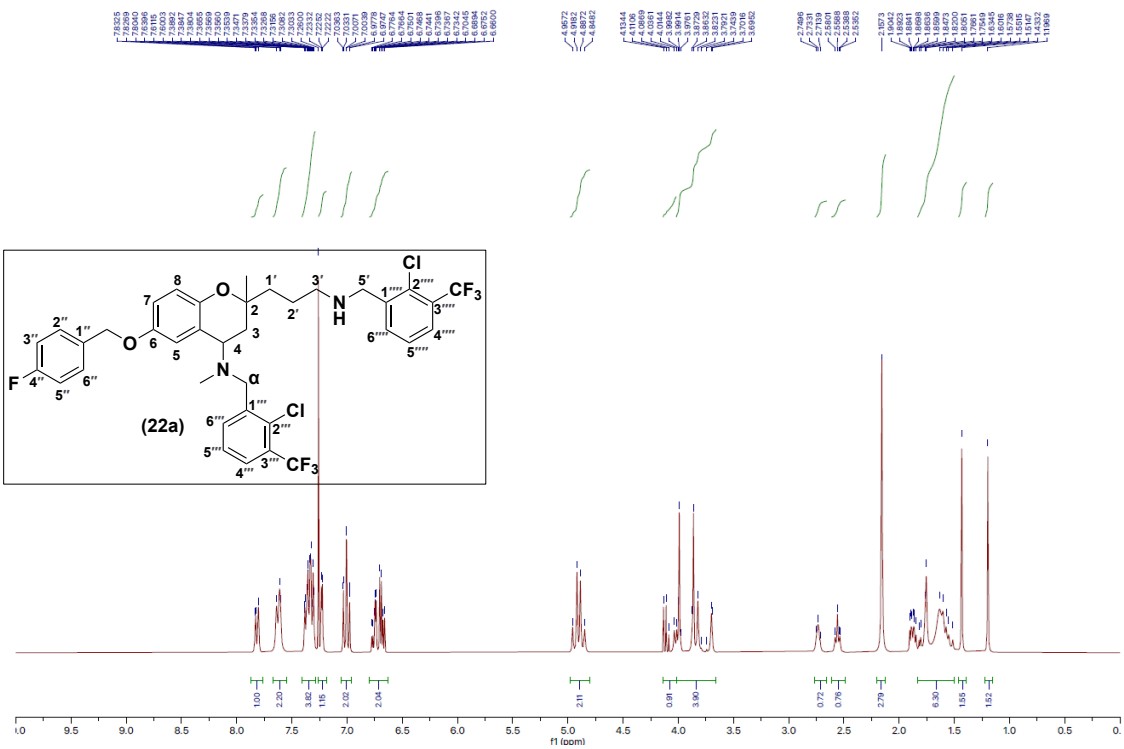
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(20)**.



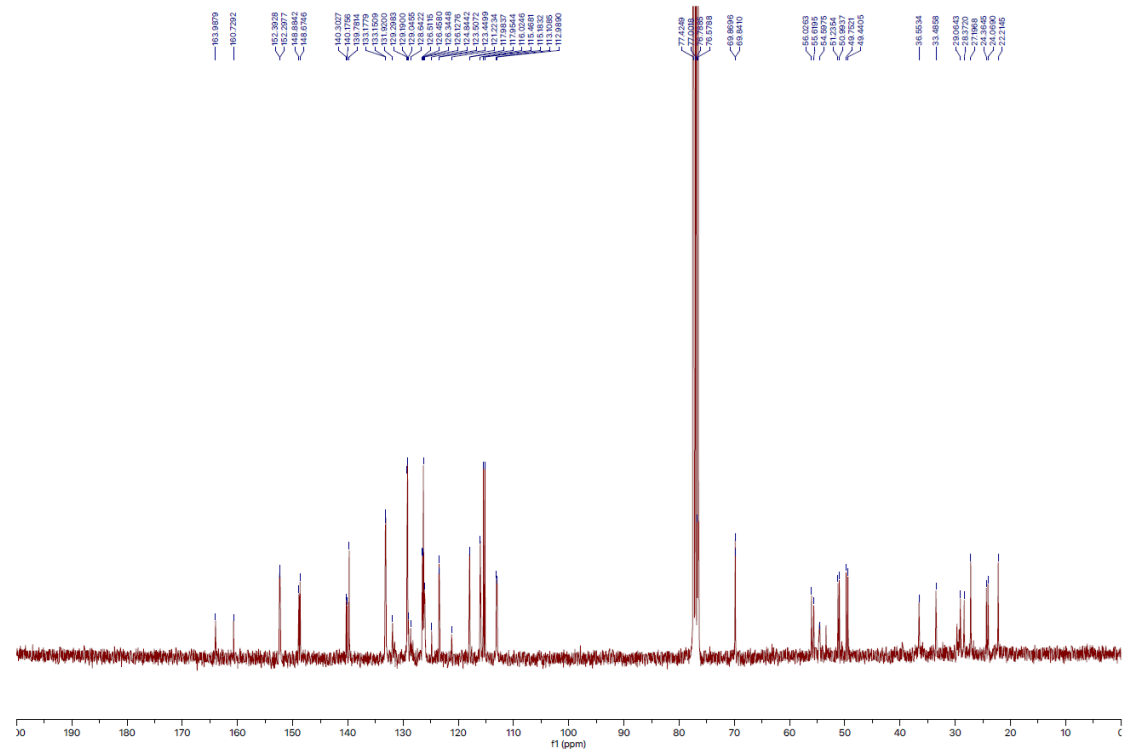
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(21)**.



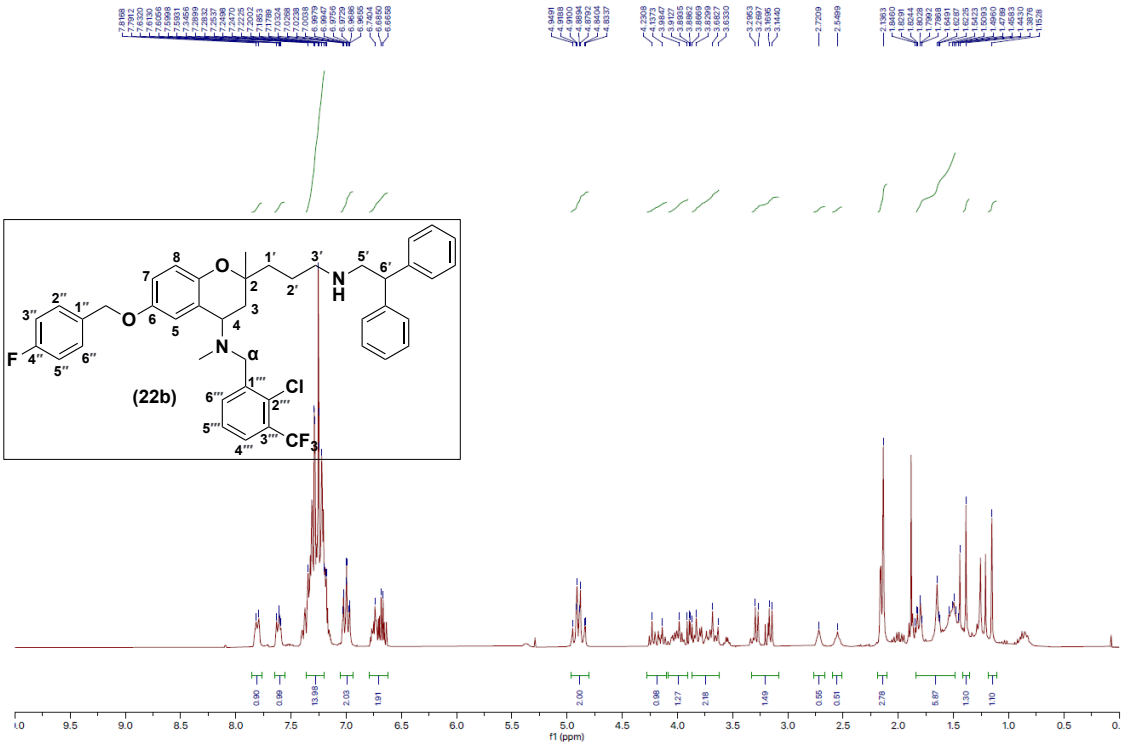
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(21)**.



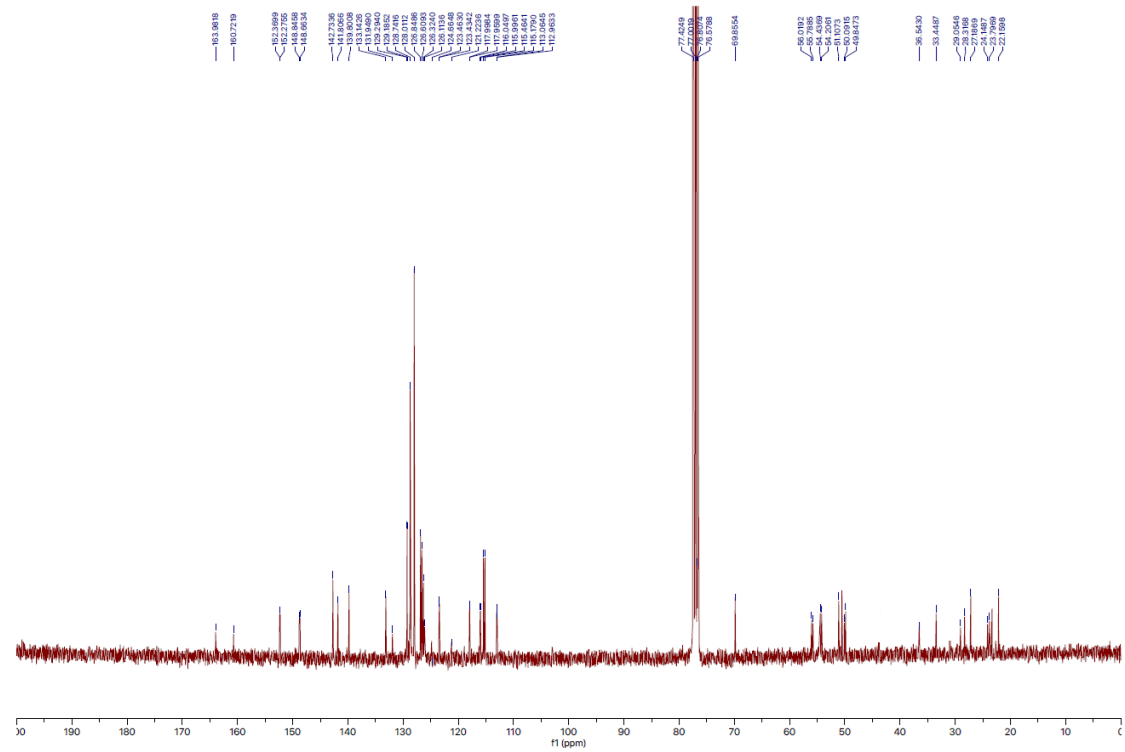
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22a)**.



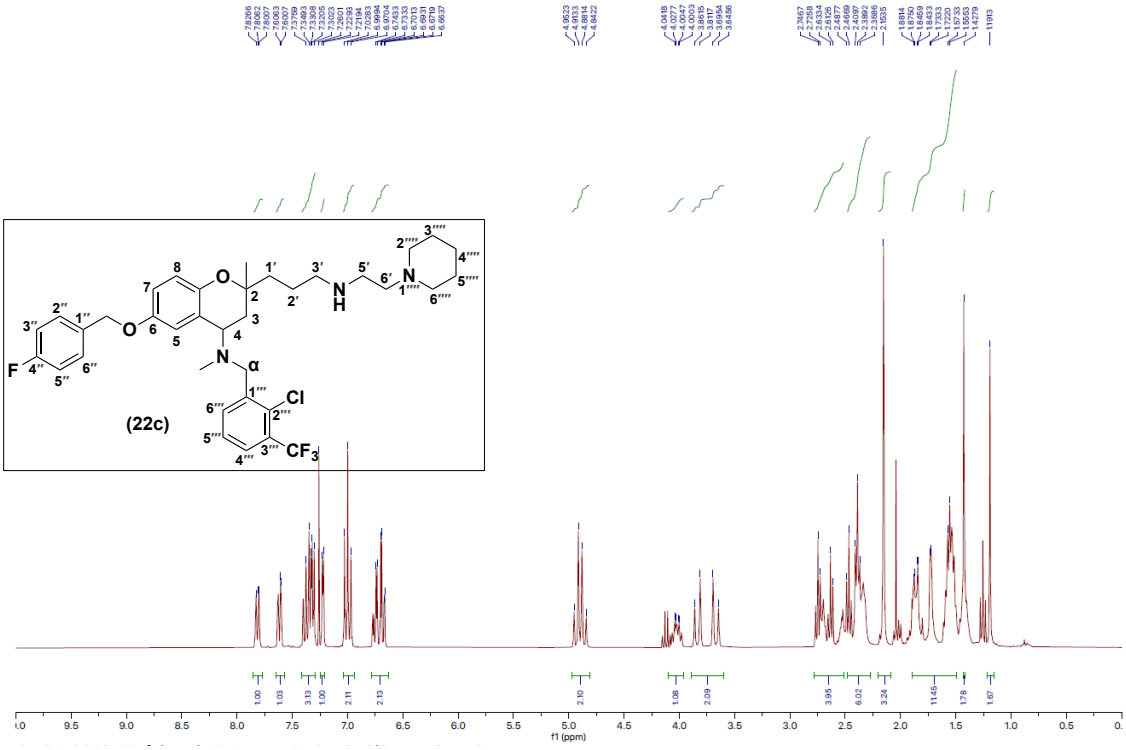
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22a)**.



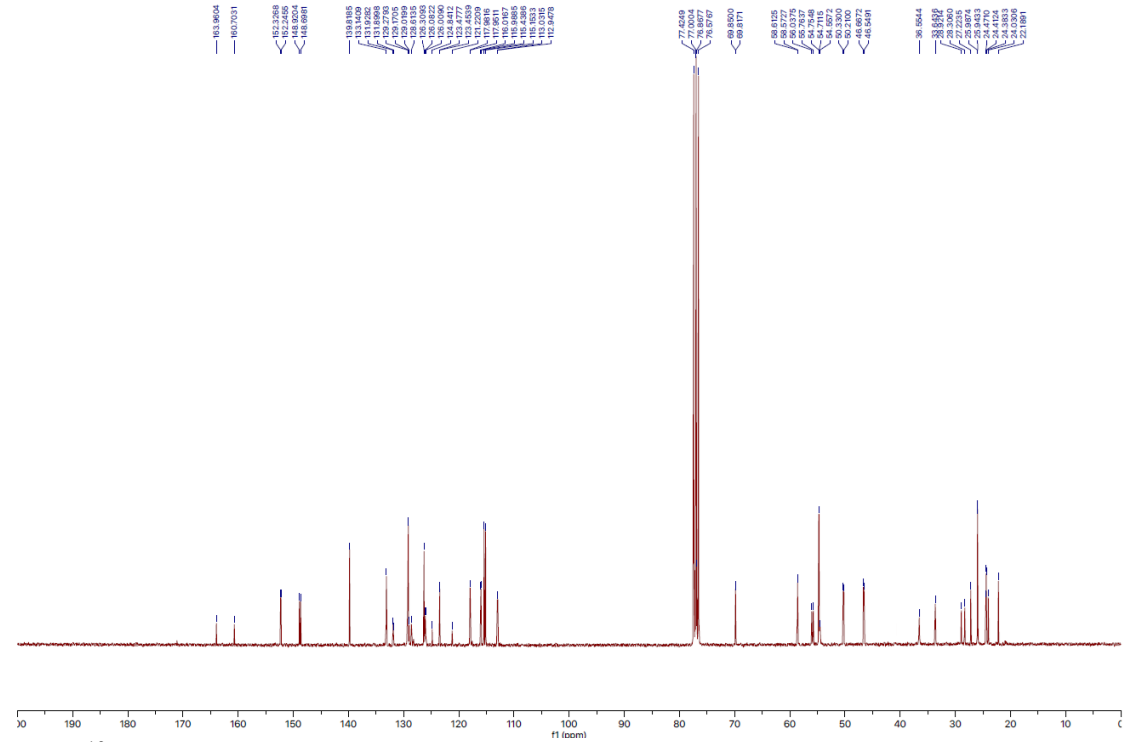
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22b)**.



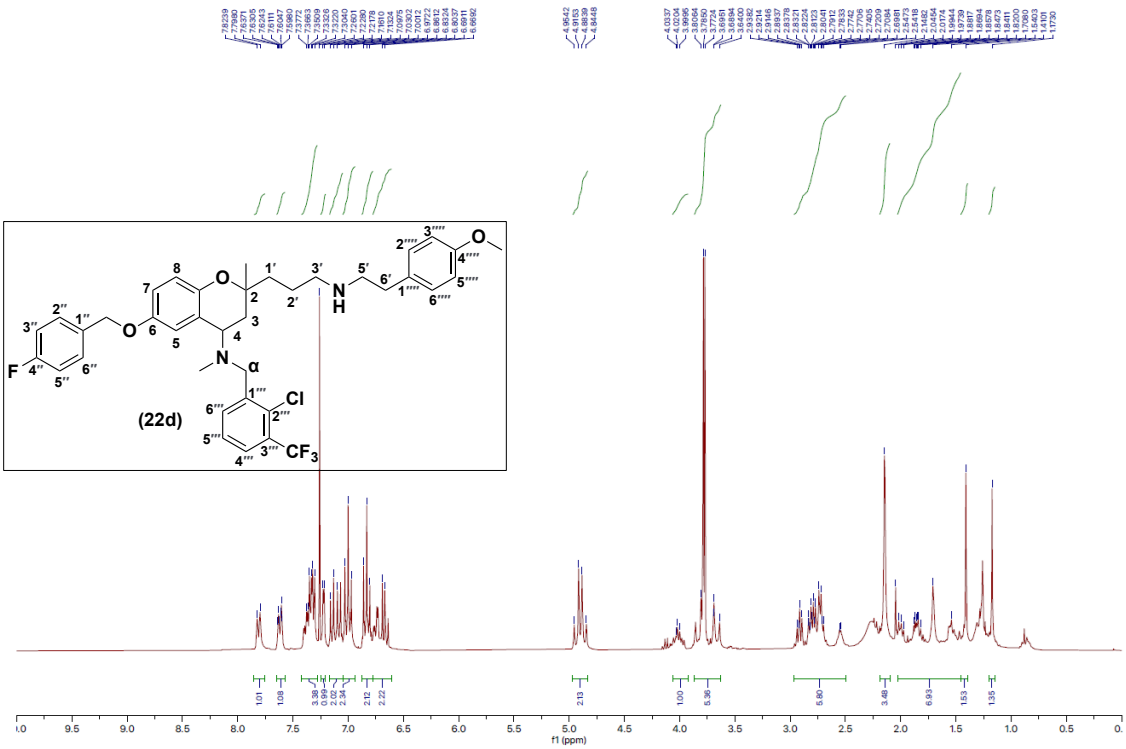
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22b)**.



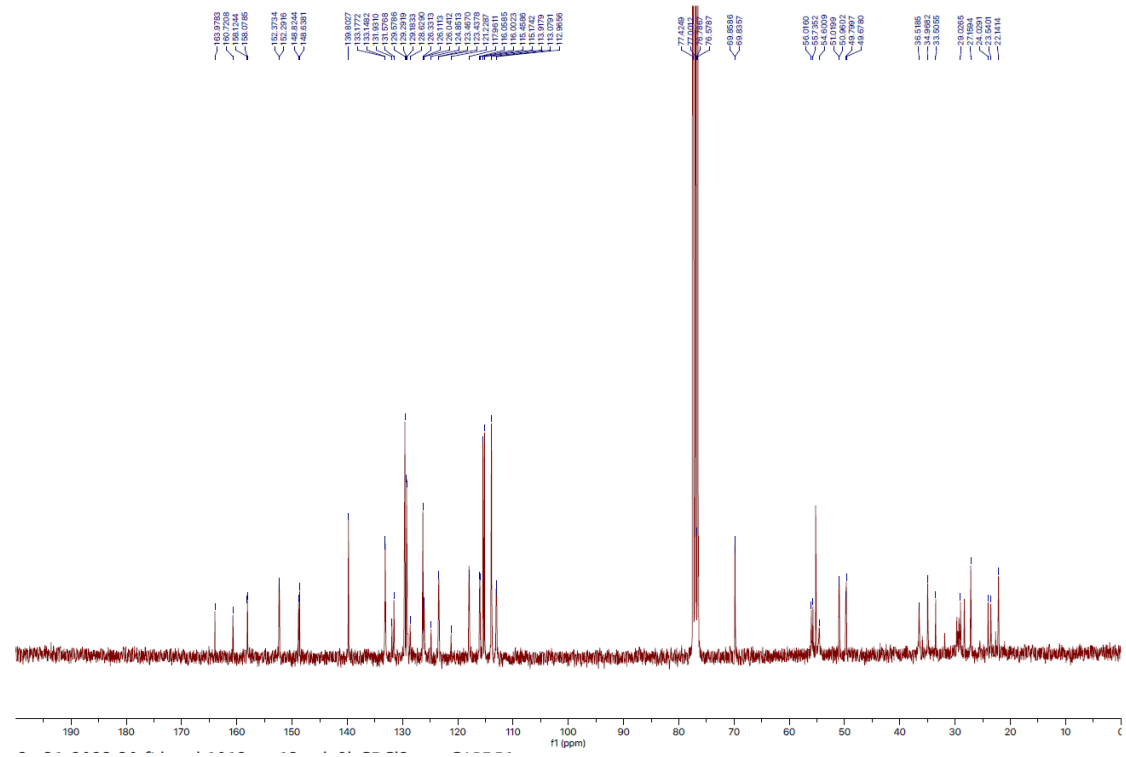
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22c)**.



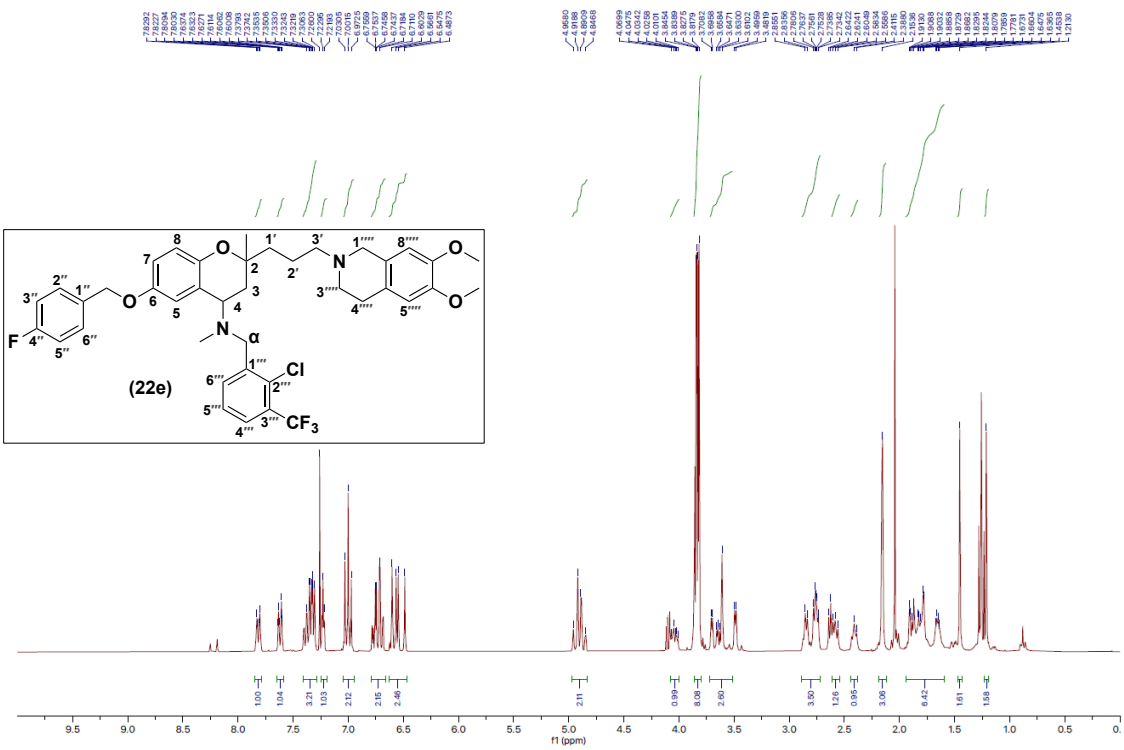
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22c)**.



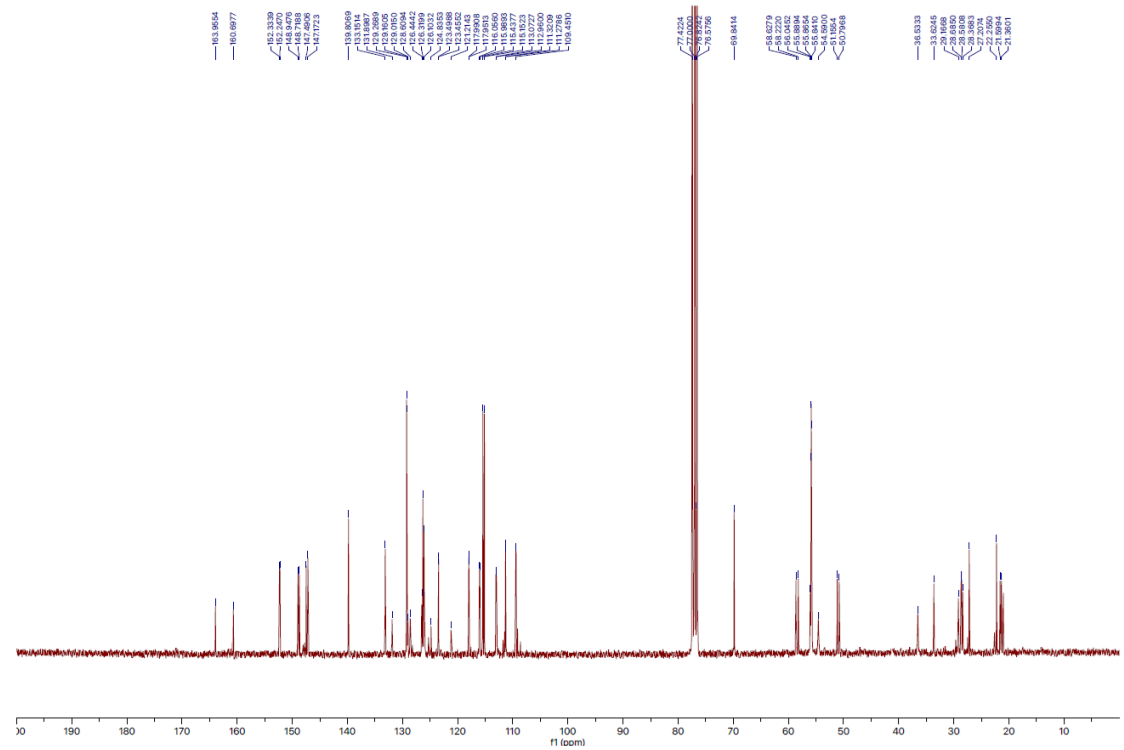
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22d)**.



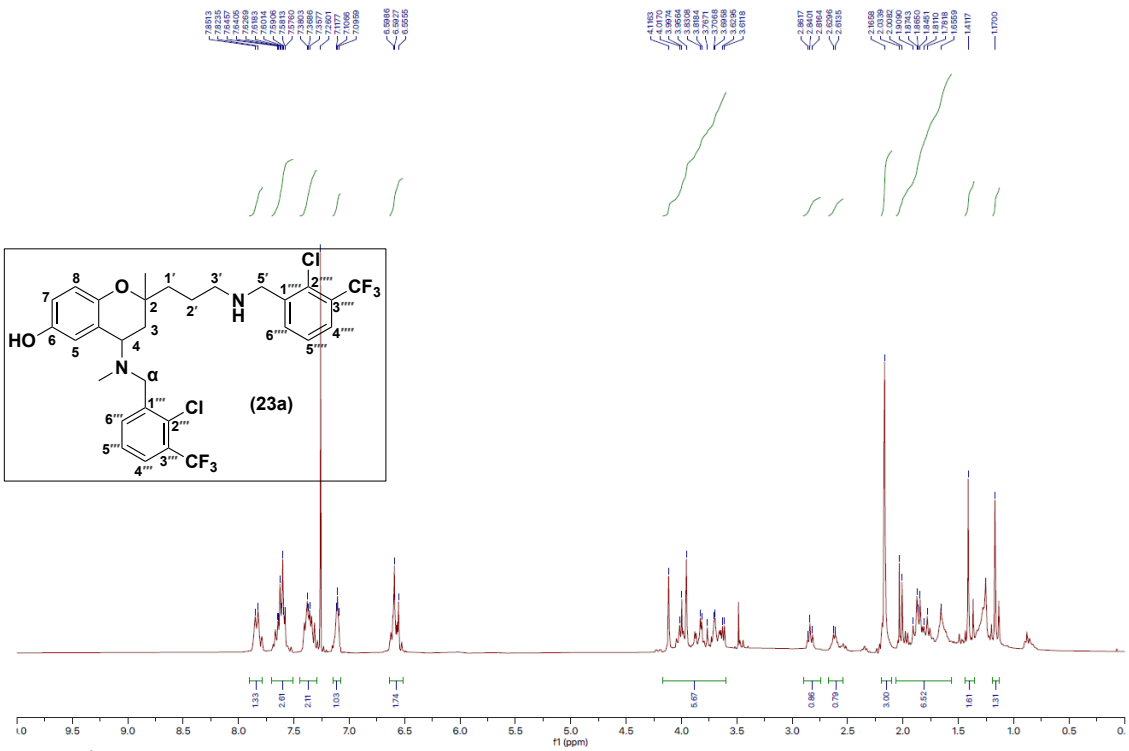
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22d)**.



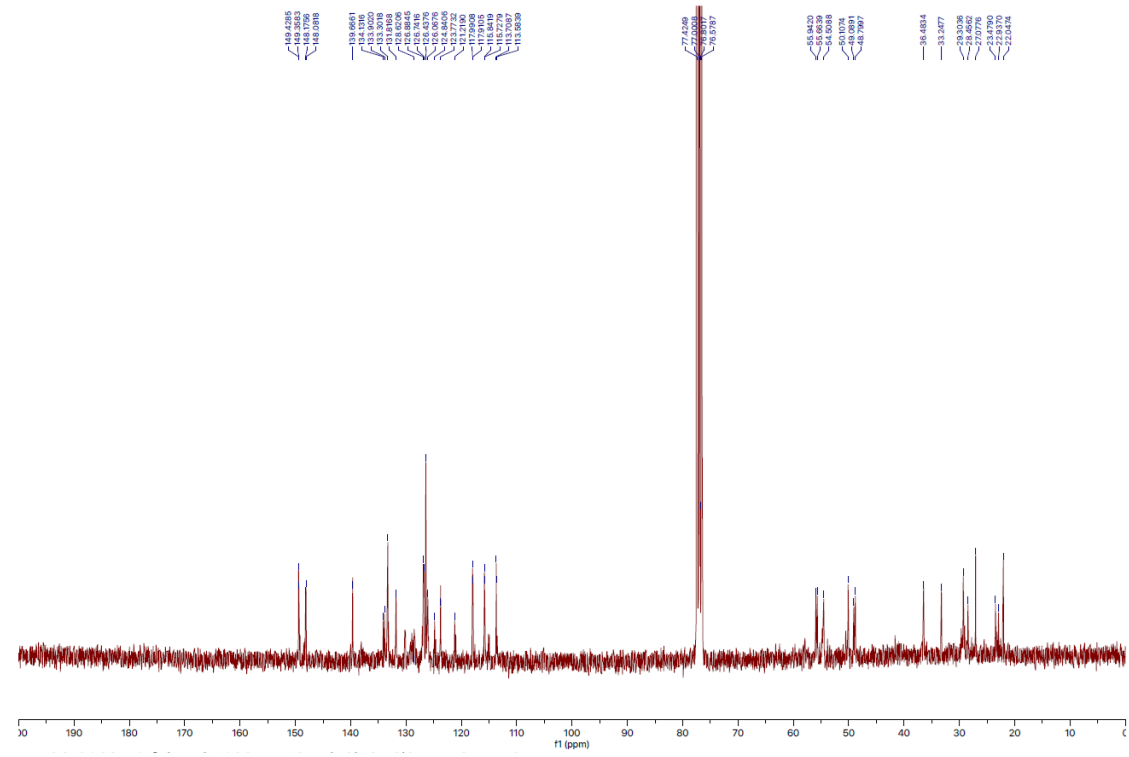
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22e)**.



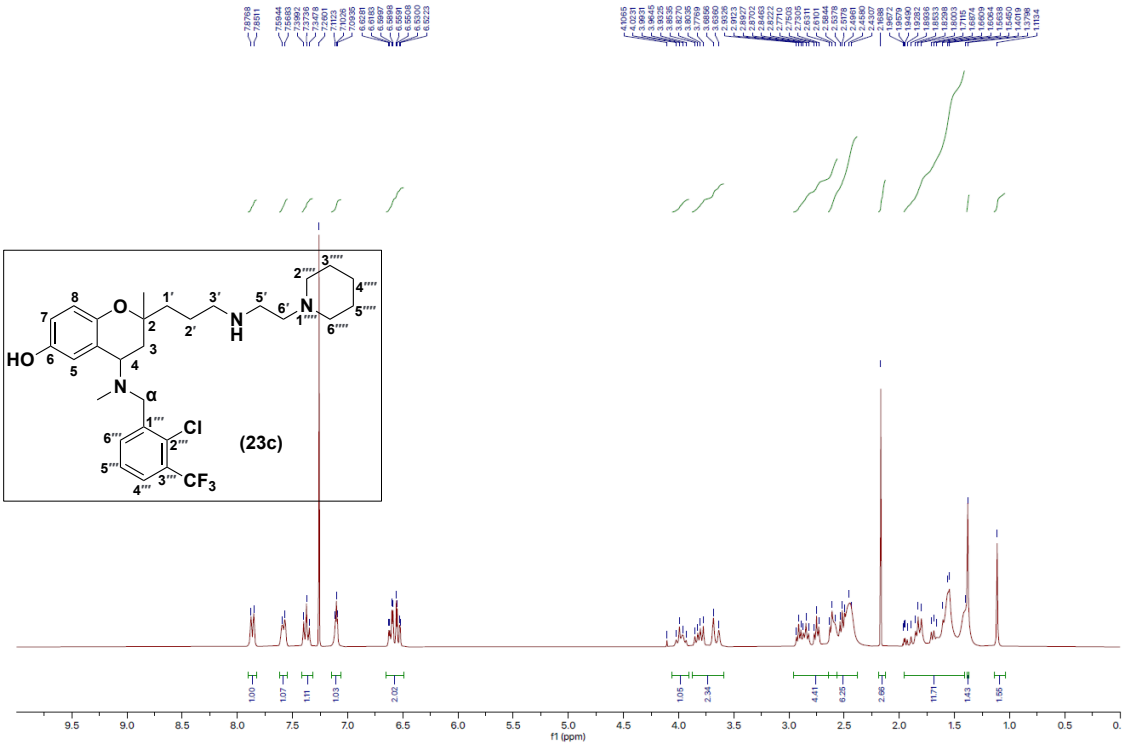
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(22e)**.



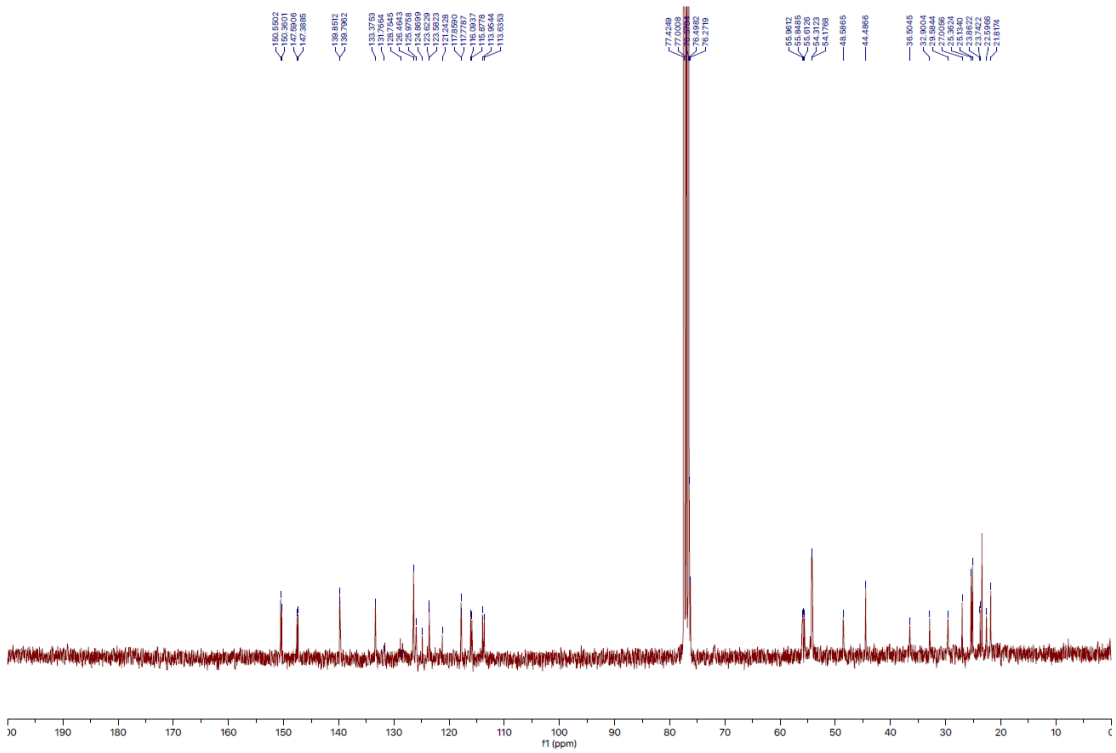
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-(2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23a)**.



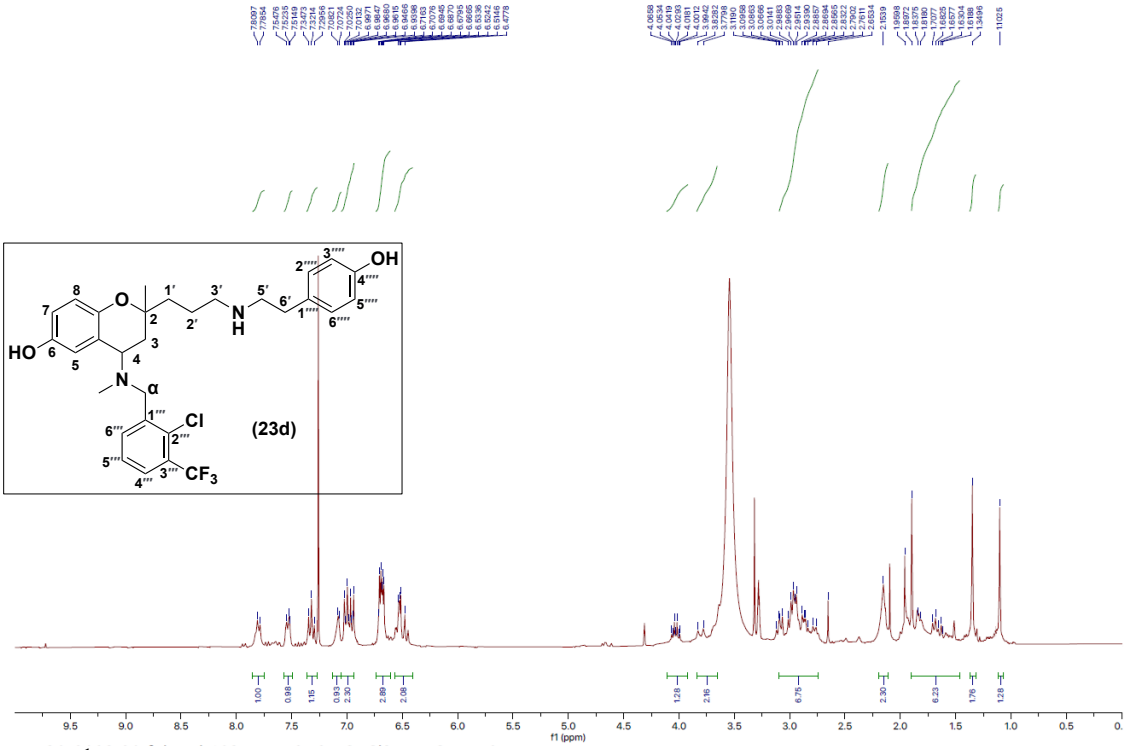
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-(2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23a)**.



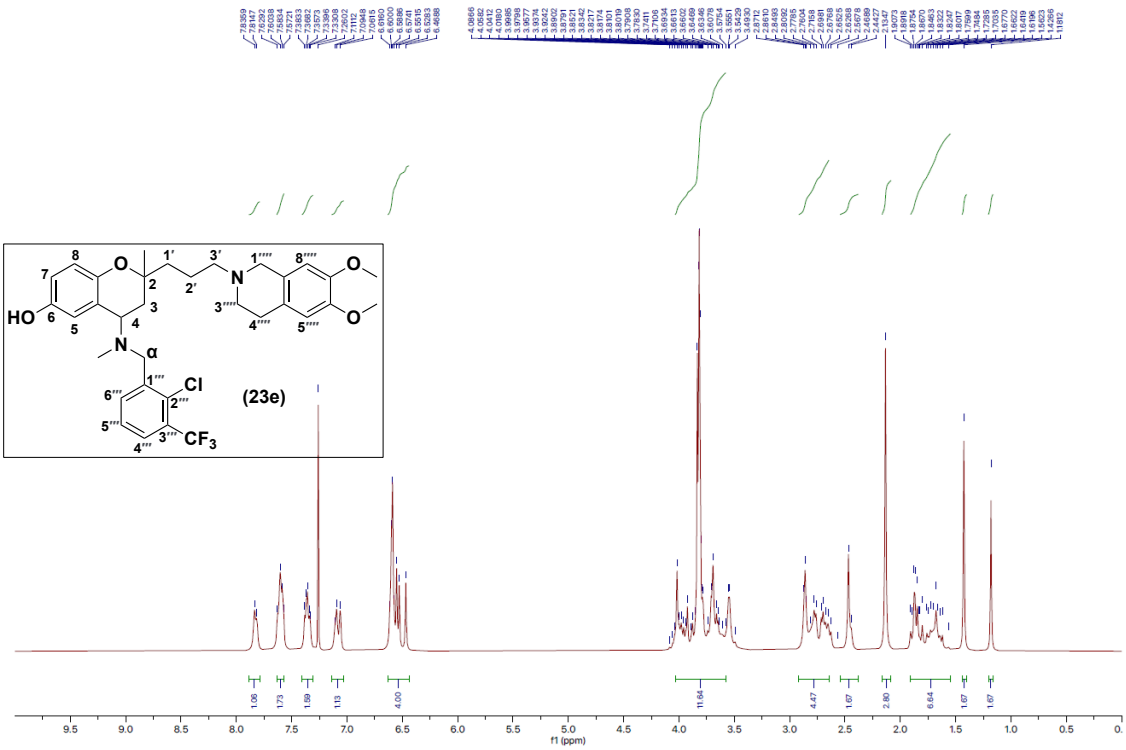
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23c)**.



RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23c)**.



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(*p*-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23d)**.

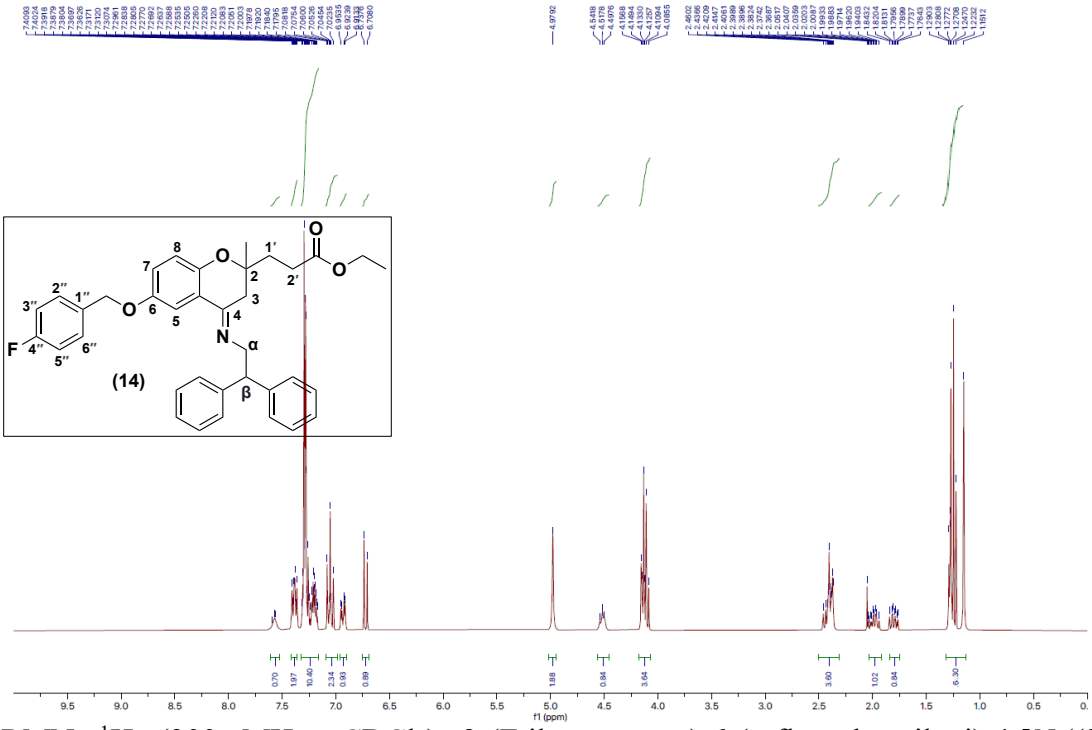


RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2-cloro-3-(trifluorometil)-bencil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(23e)**.

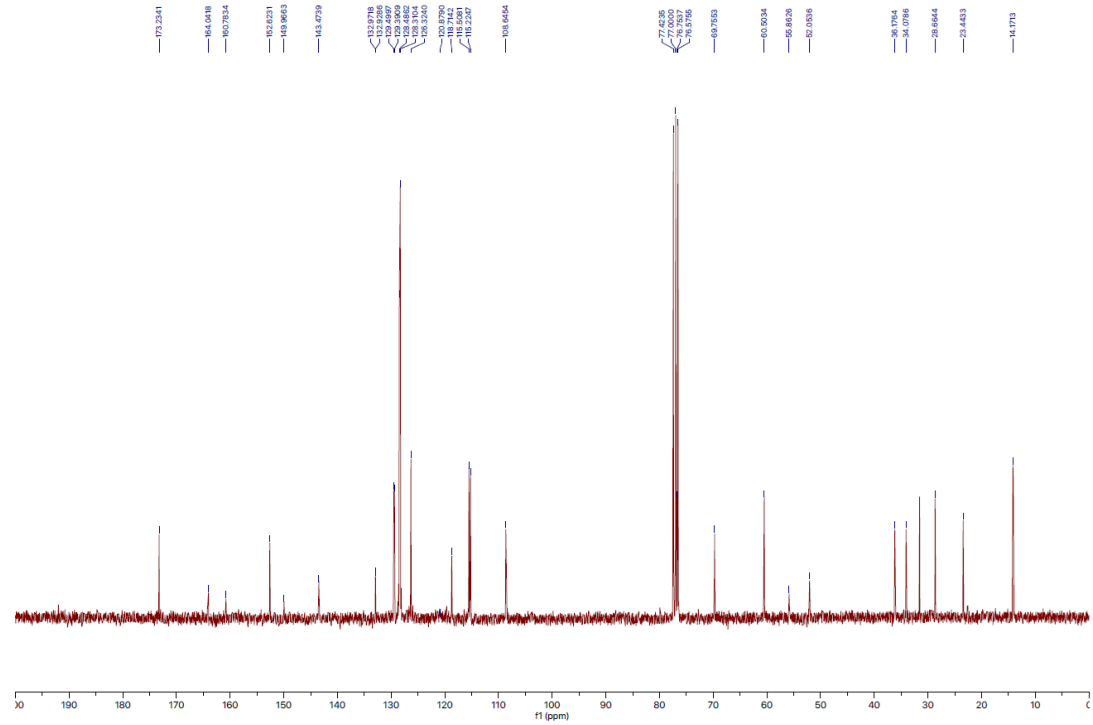
Anexo II: Espectros de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie b)

Espectros de RMN para los compuestos sintetizados

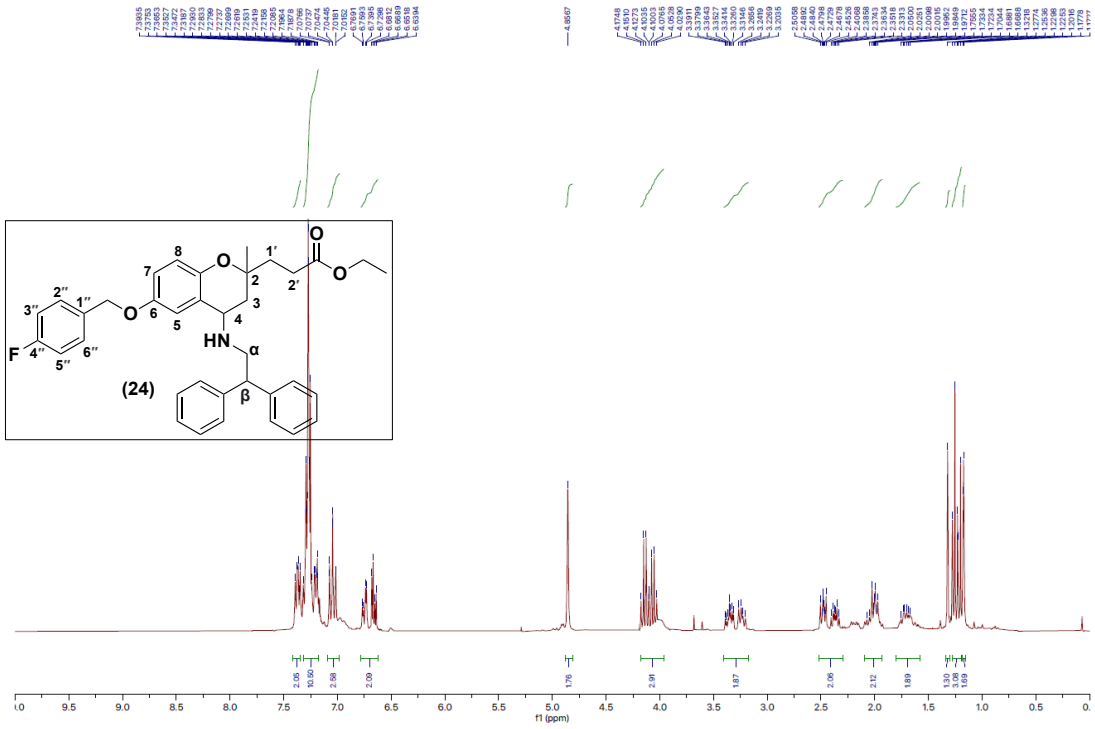
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)imino)]-2-metilbenzopirano **(14)**	228
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)amino)]-2-metilbenzopirano **(24)**	229
2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(25)**	229
2-(Etilpropanoato)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(27)**	230
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(28)**	231
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29a)**	232
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difenil-etil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29b)**	233
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29c)**	234
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29d)**	235
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano (**29e)**	236
2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difenil-etil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30a)**	237
2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30b)**	238
2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metil-amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30c)**	239
2-[*N*-(*p*-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol (**30d)**	240



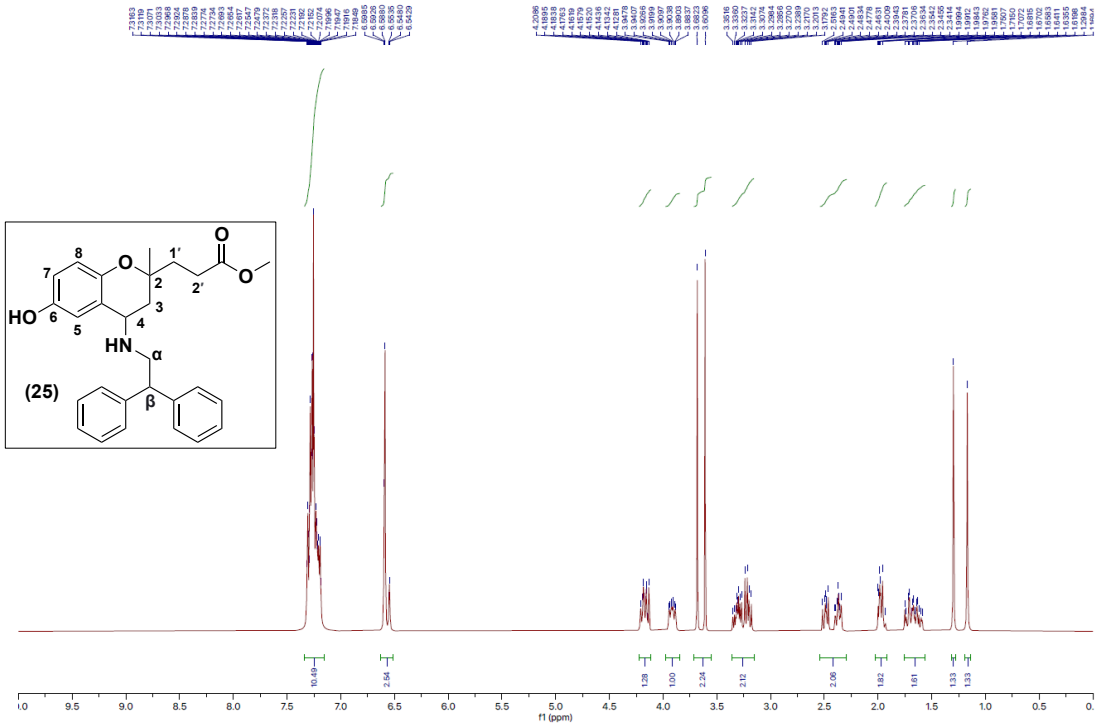
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)imino)]-2-metilbenzopirano **(14)**.



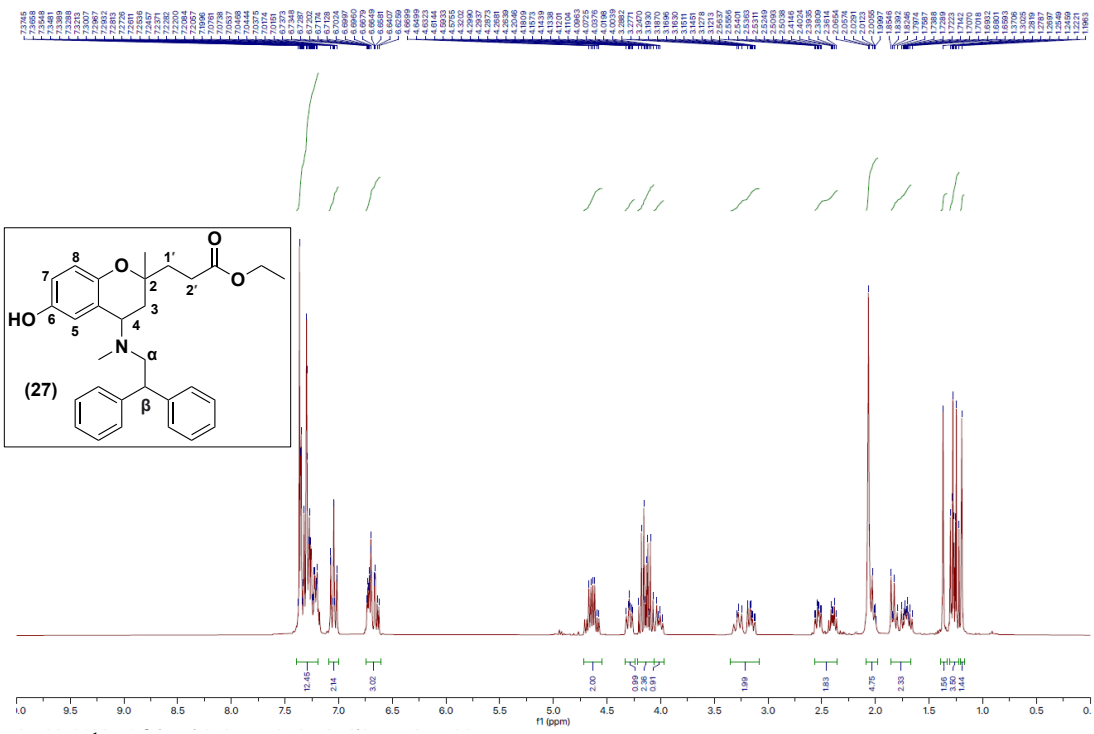
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)imino)]-2-metilbenzopirano **(14)**.



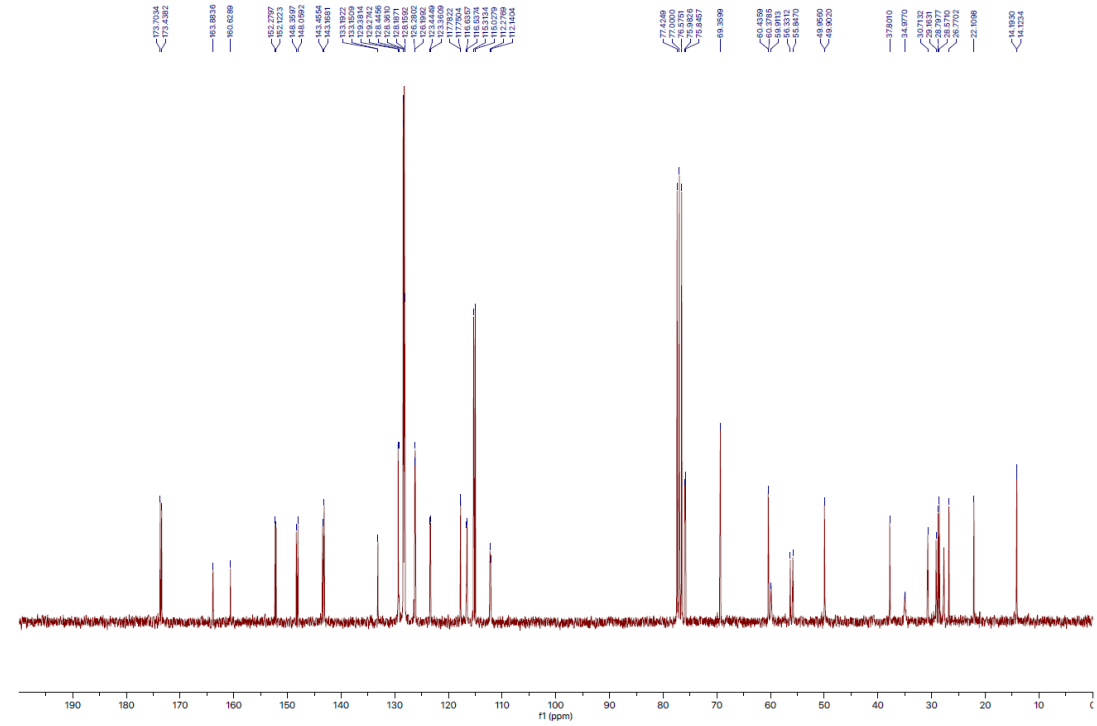
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)amino)]-2-metilbenzopirano **(24)**.



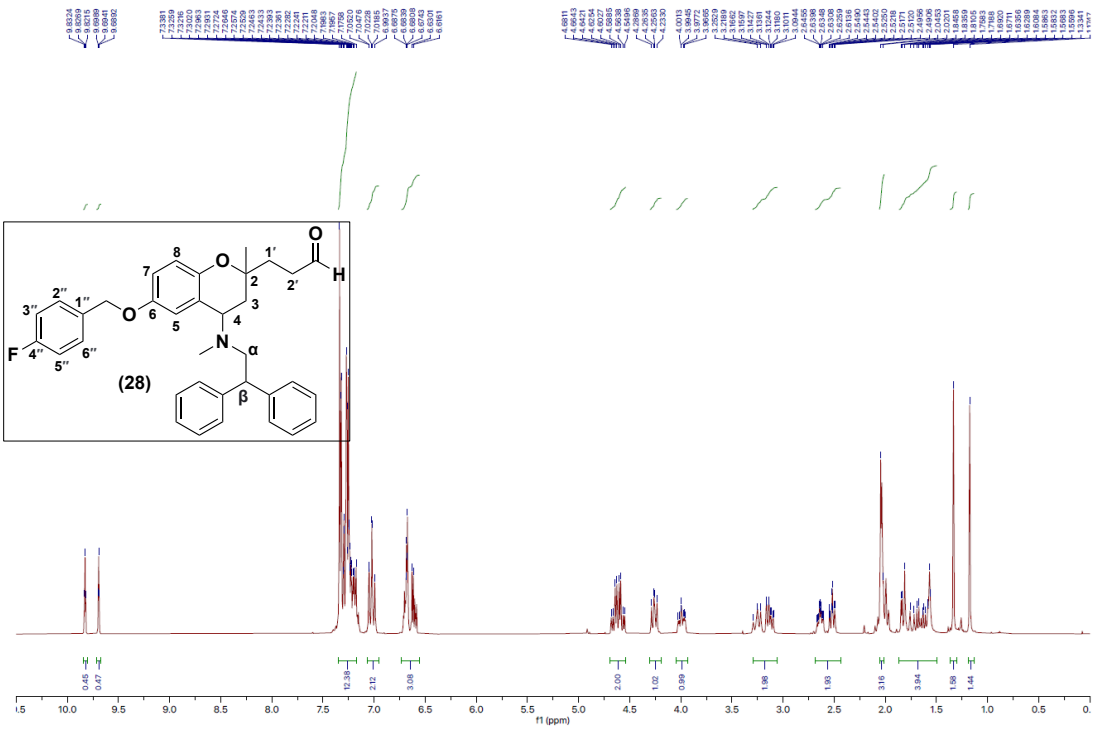
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(25)**.



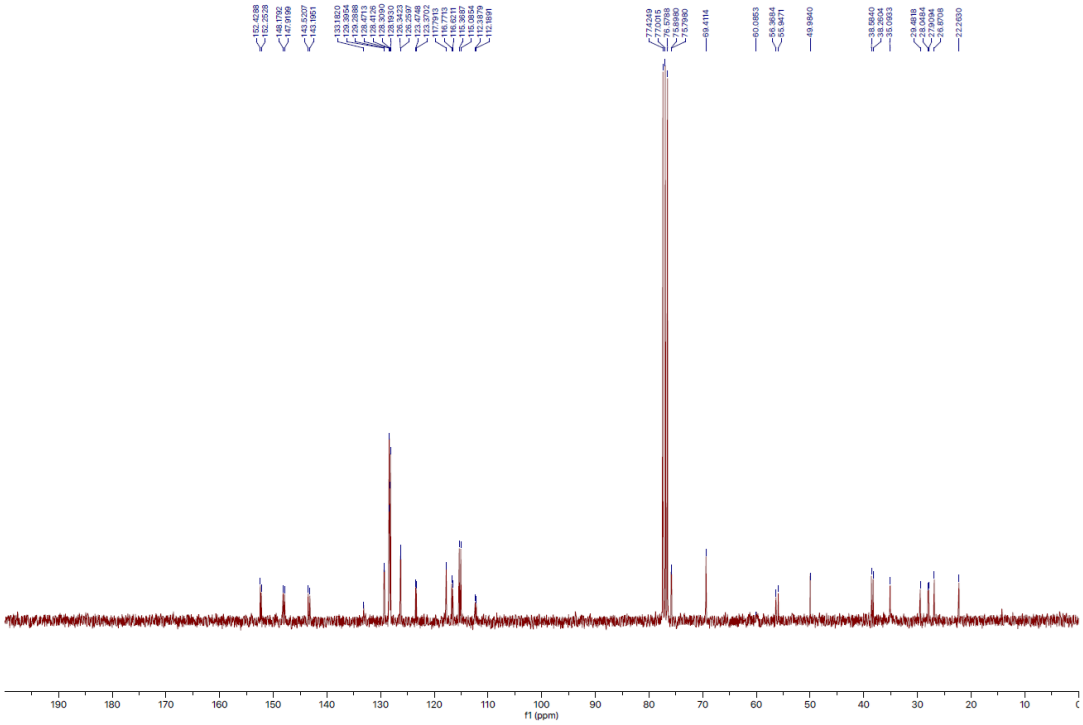
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(27)**.



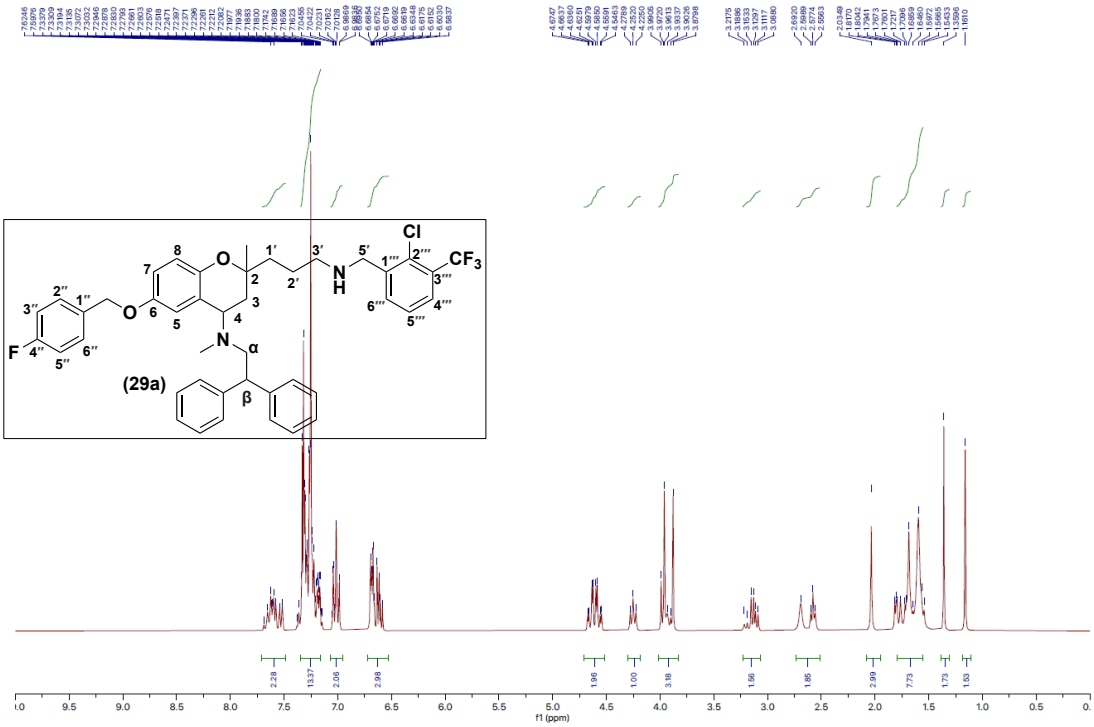
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(27)**.



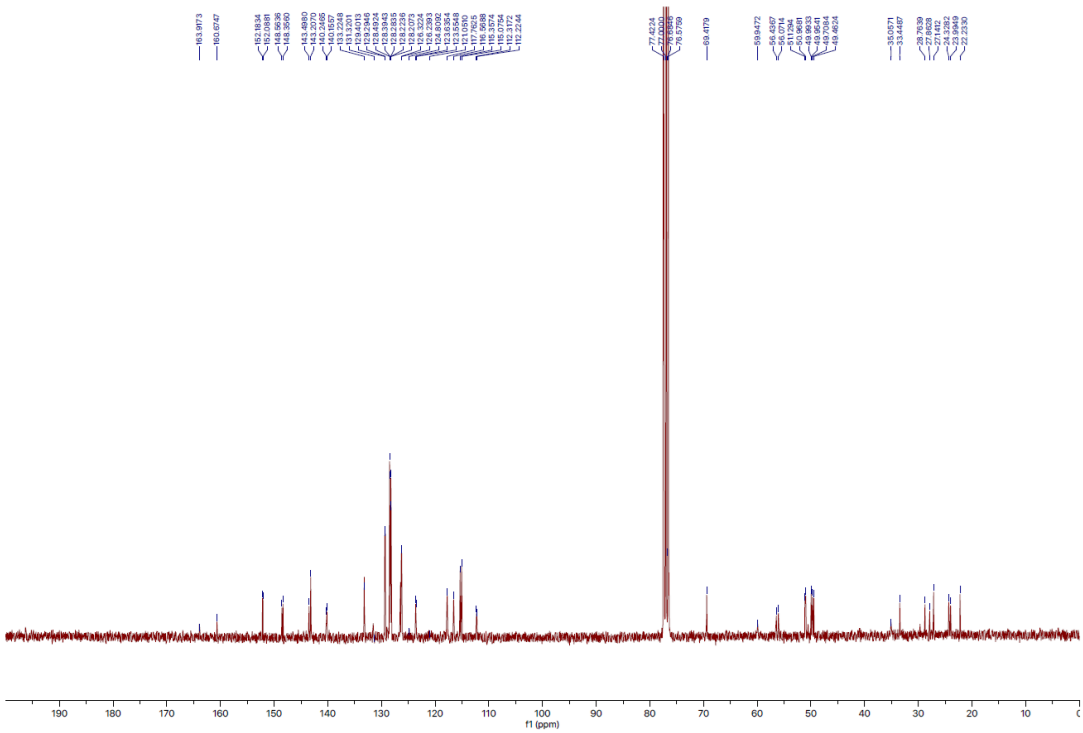
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(28)**.



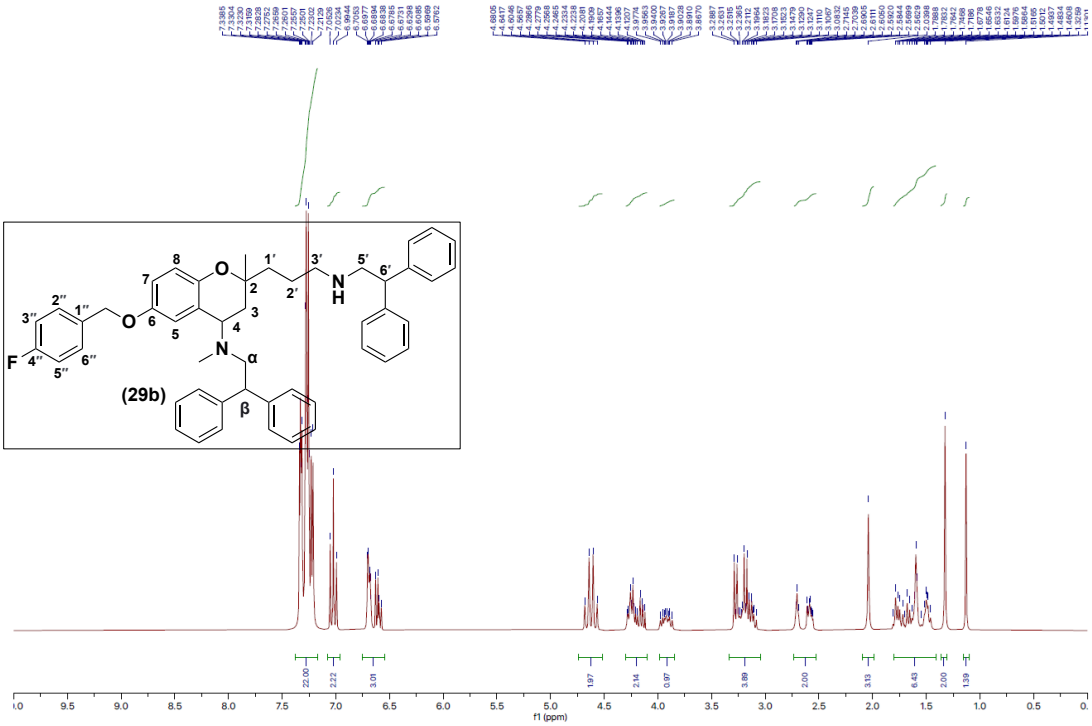
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(28)**.



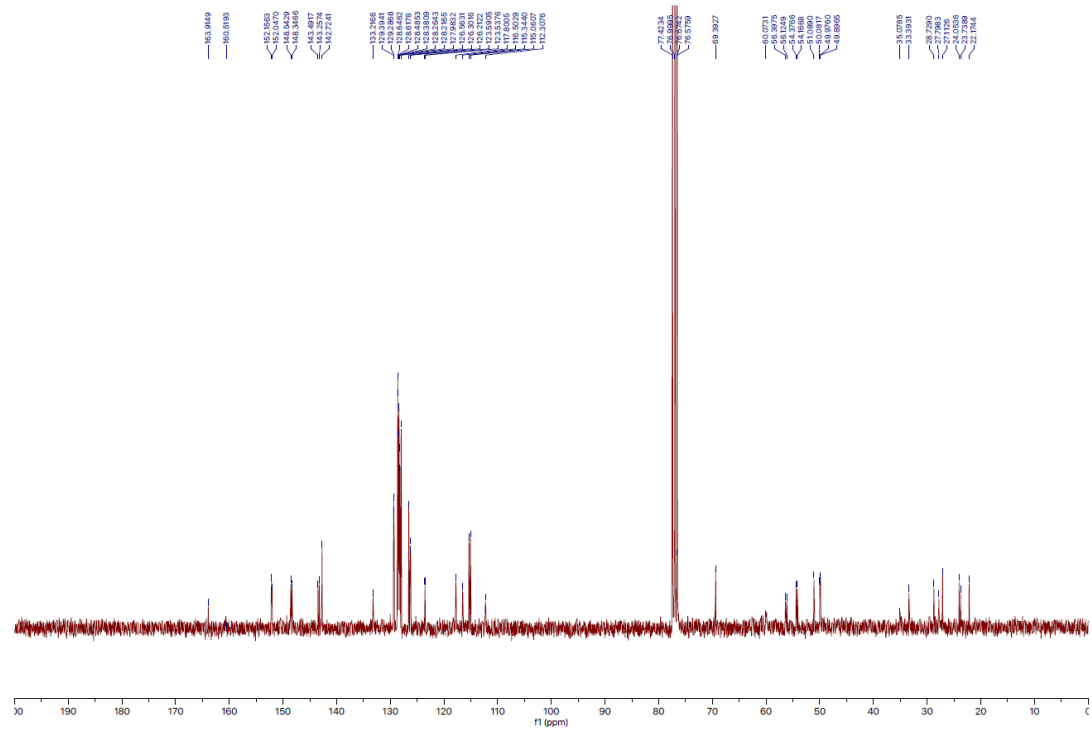
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29a)**.



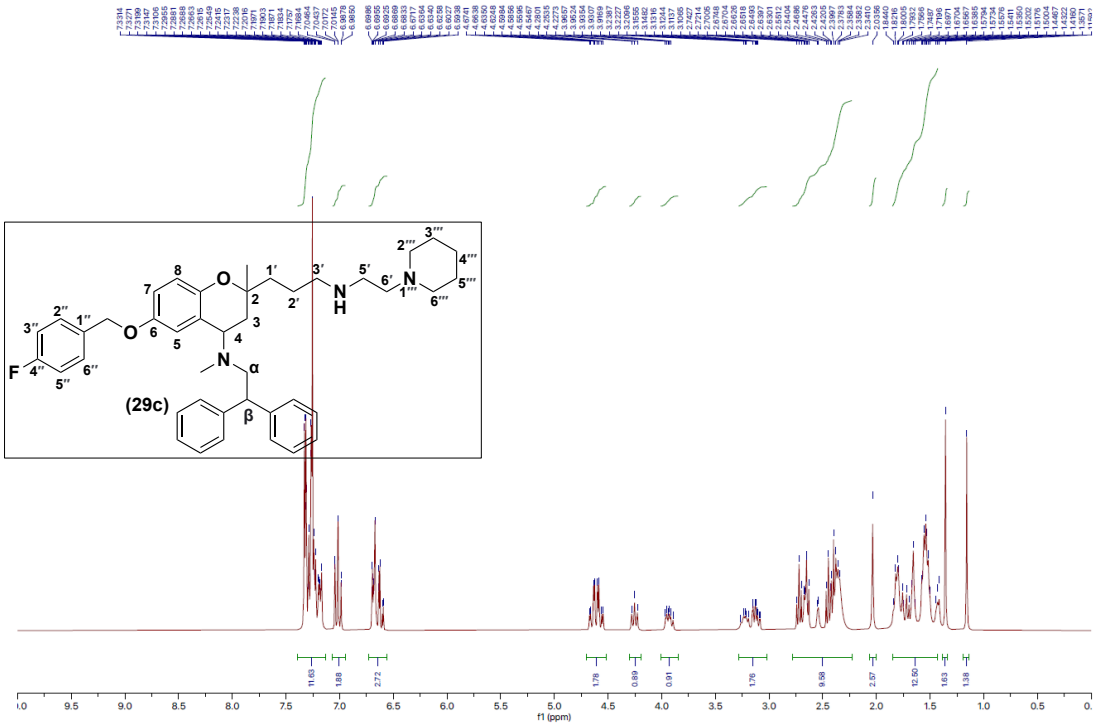
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29a)**.



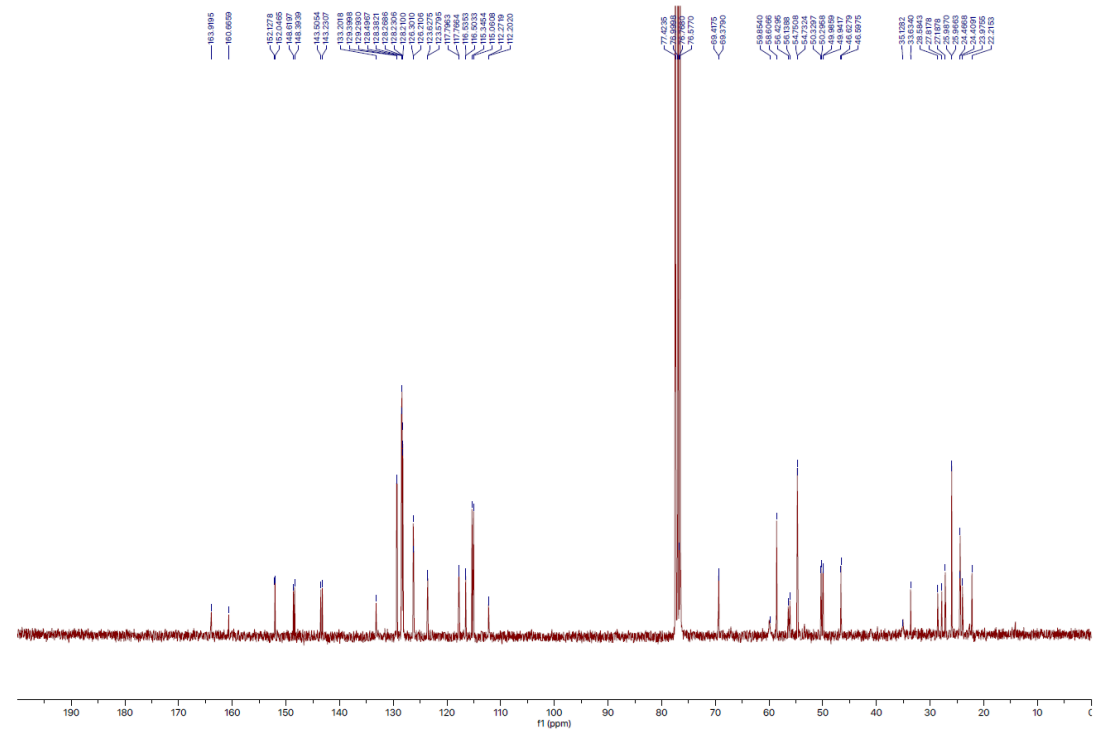
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29b)**.



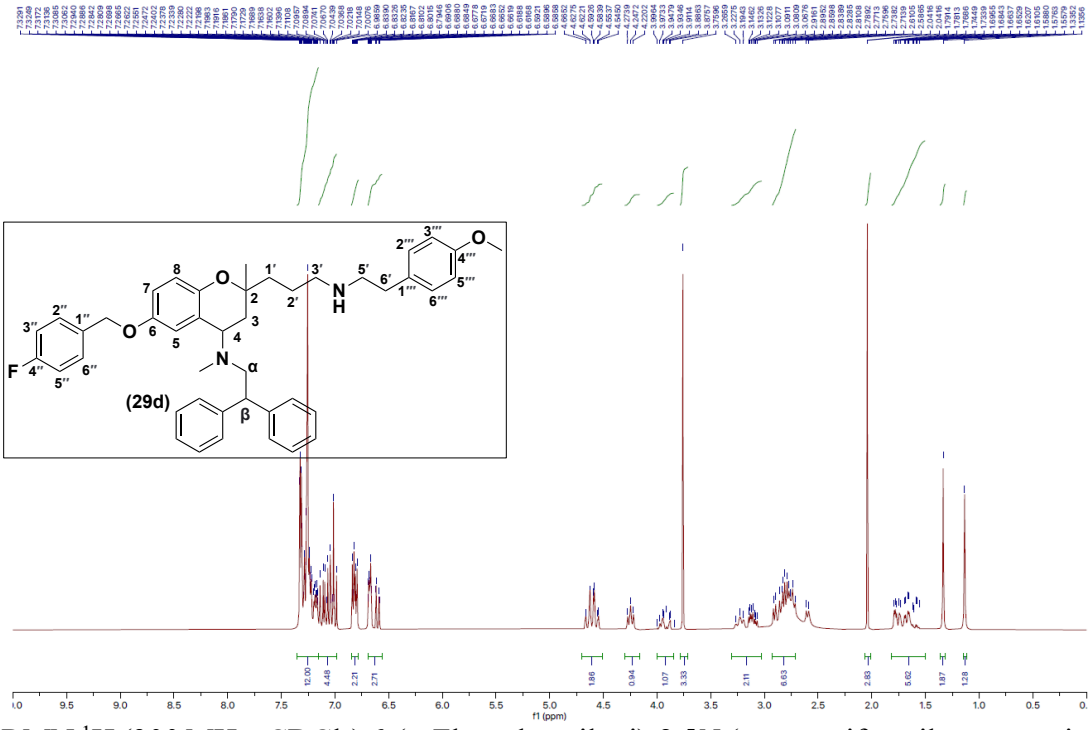
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29b)**.



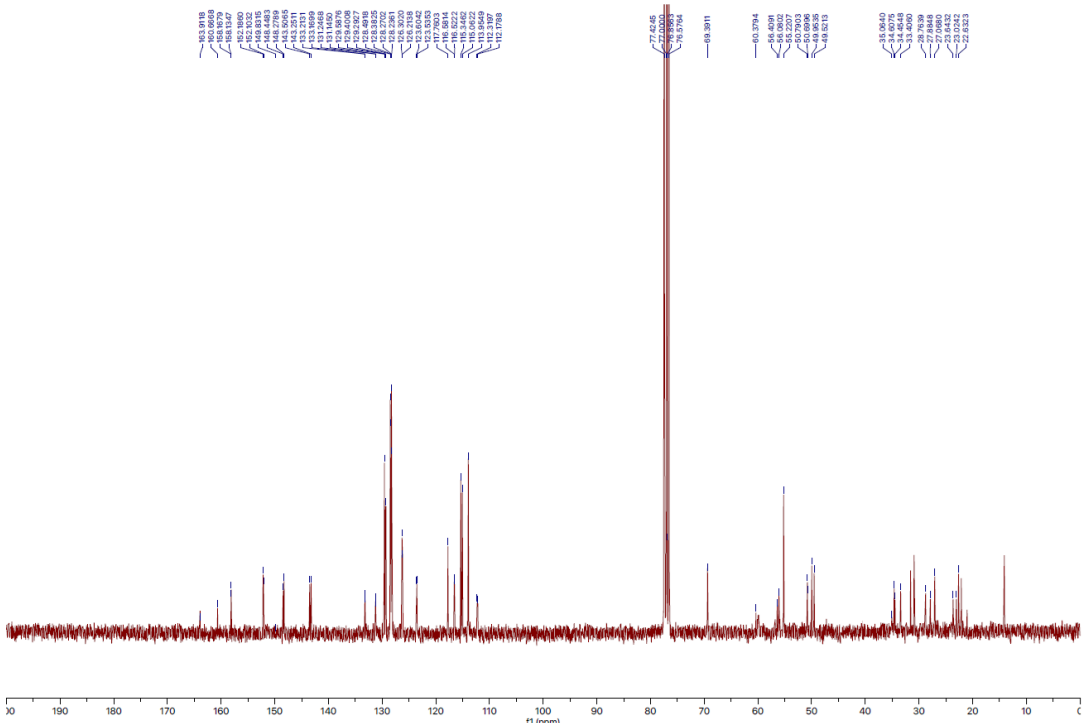
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29c)**.



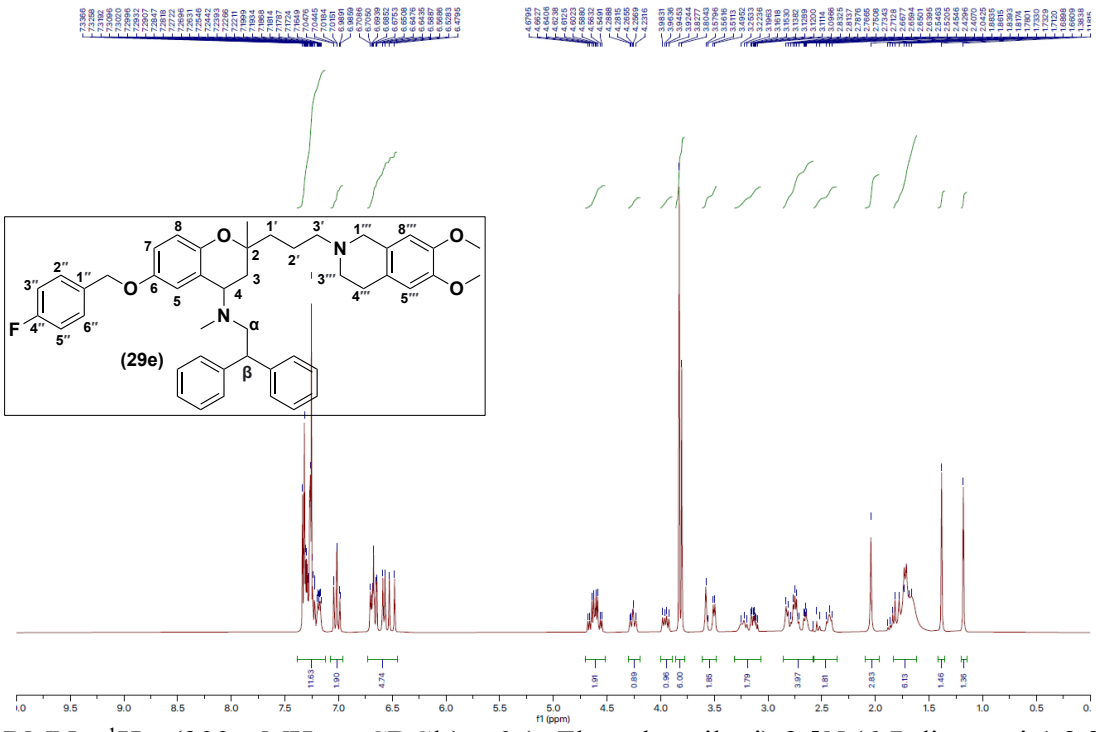
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29c)**.



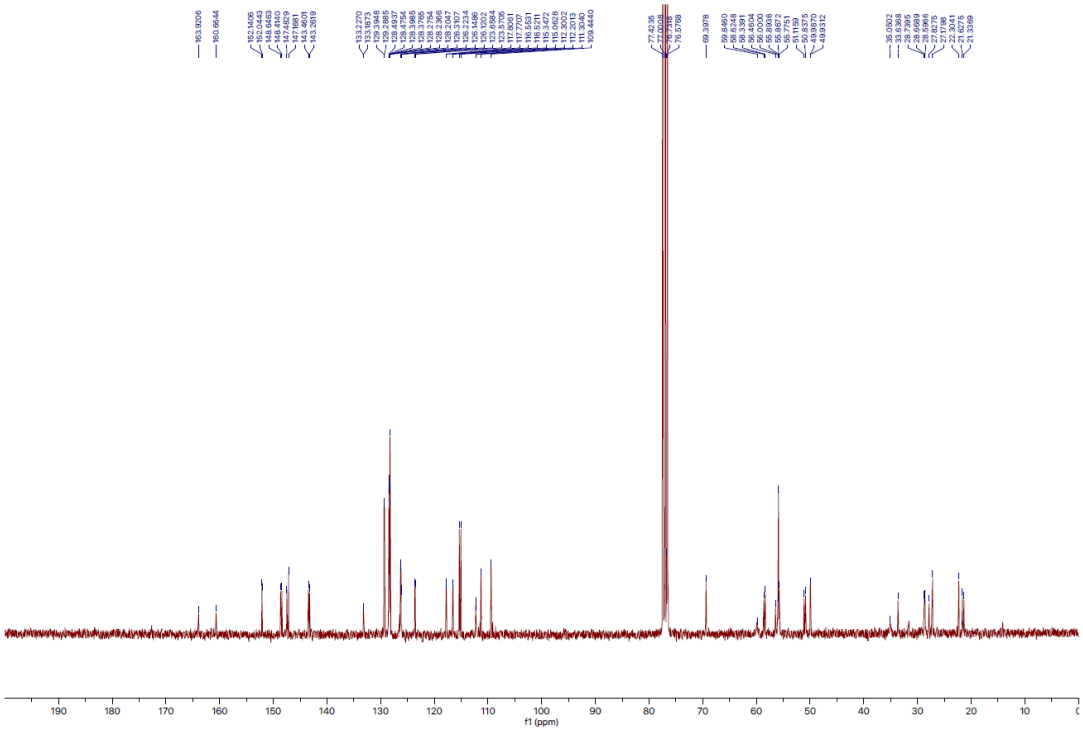
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29d)**.



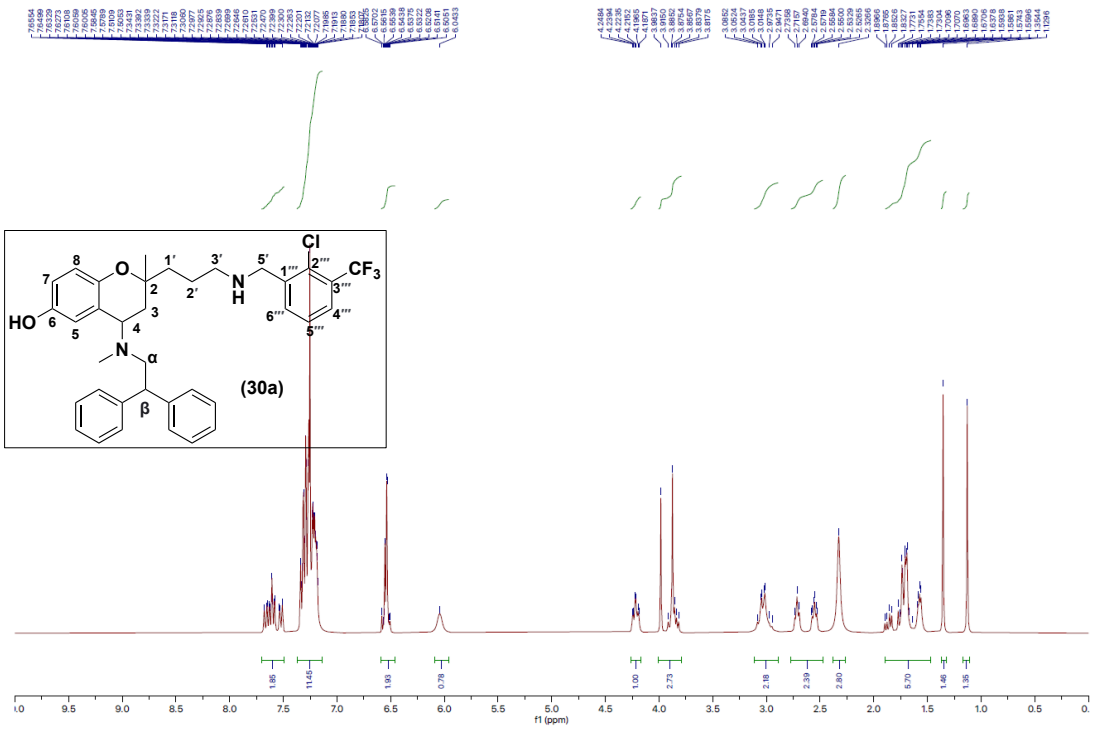
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(29d)**.



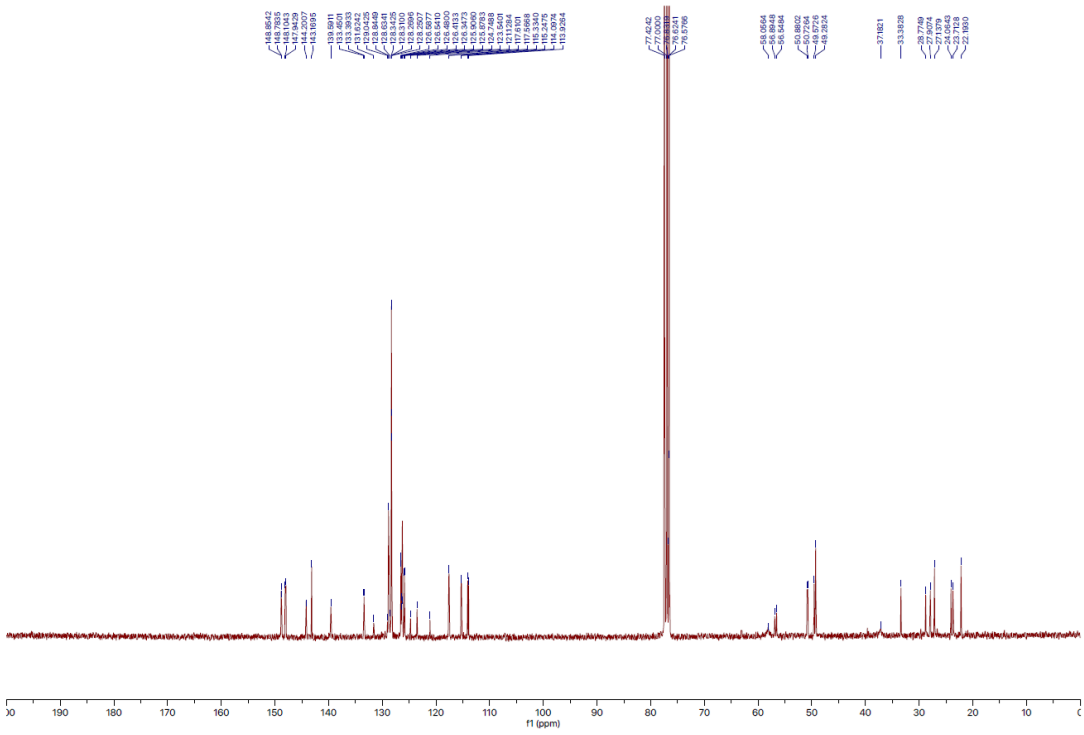
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano (**29e)**.



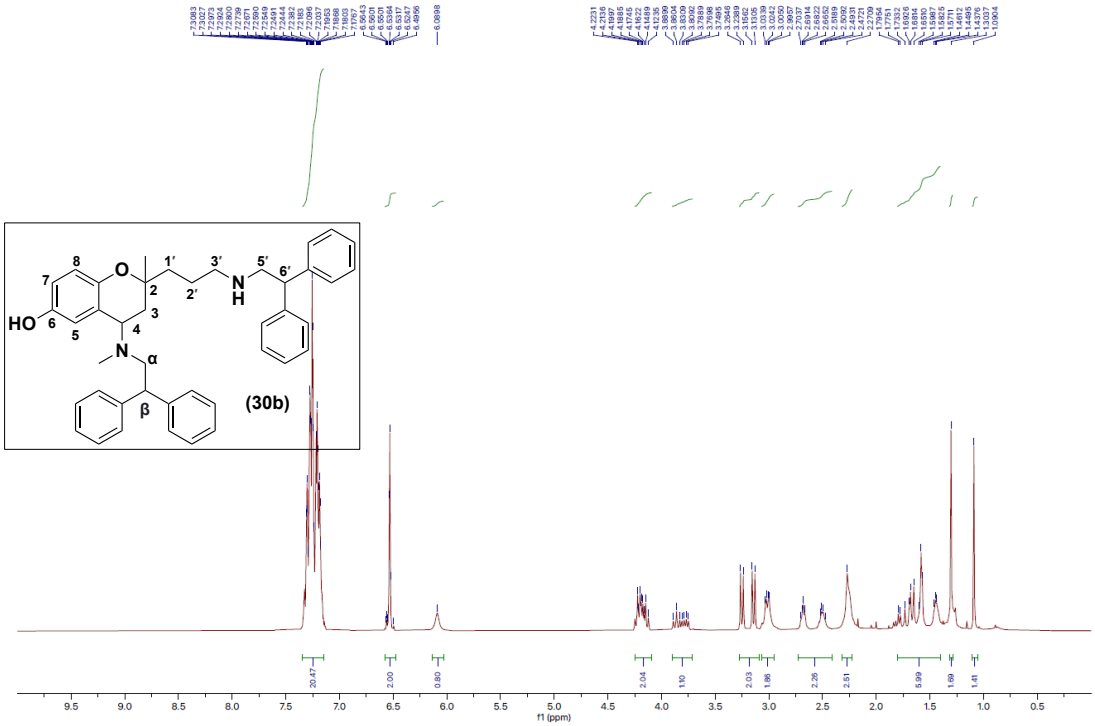
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopirano (**29e)**.



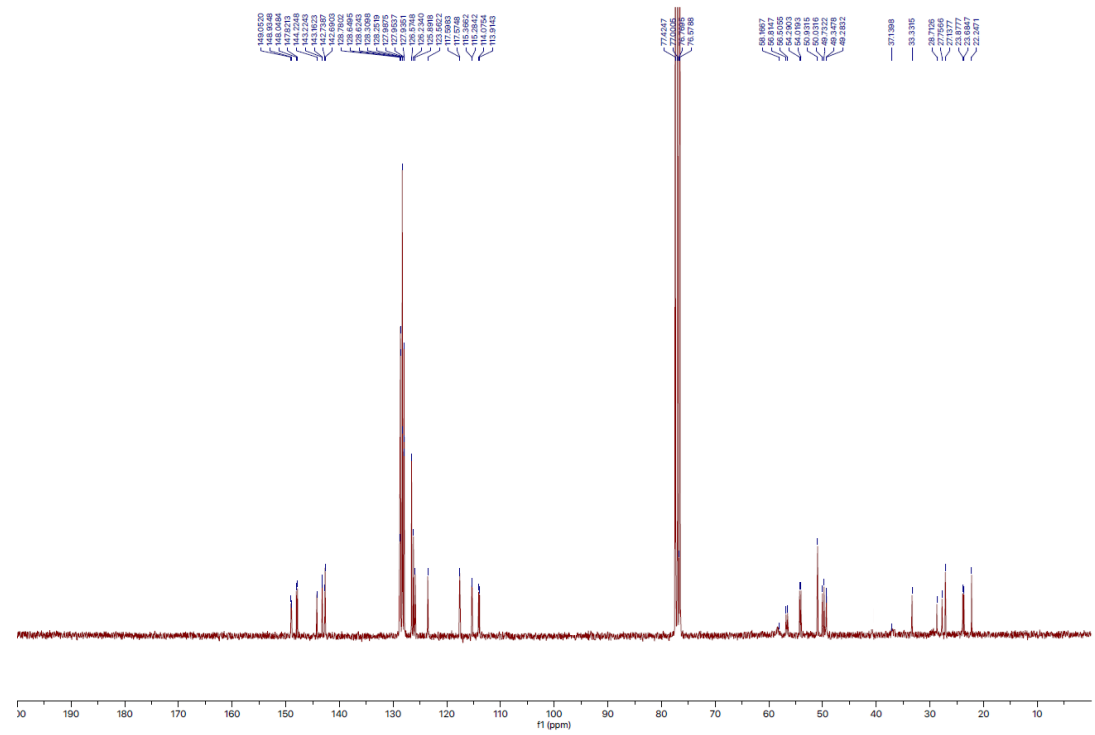
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30a)**.



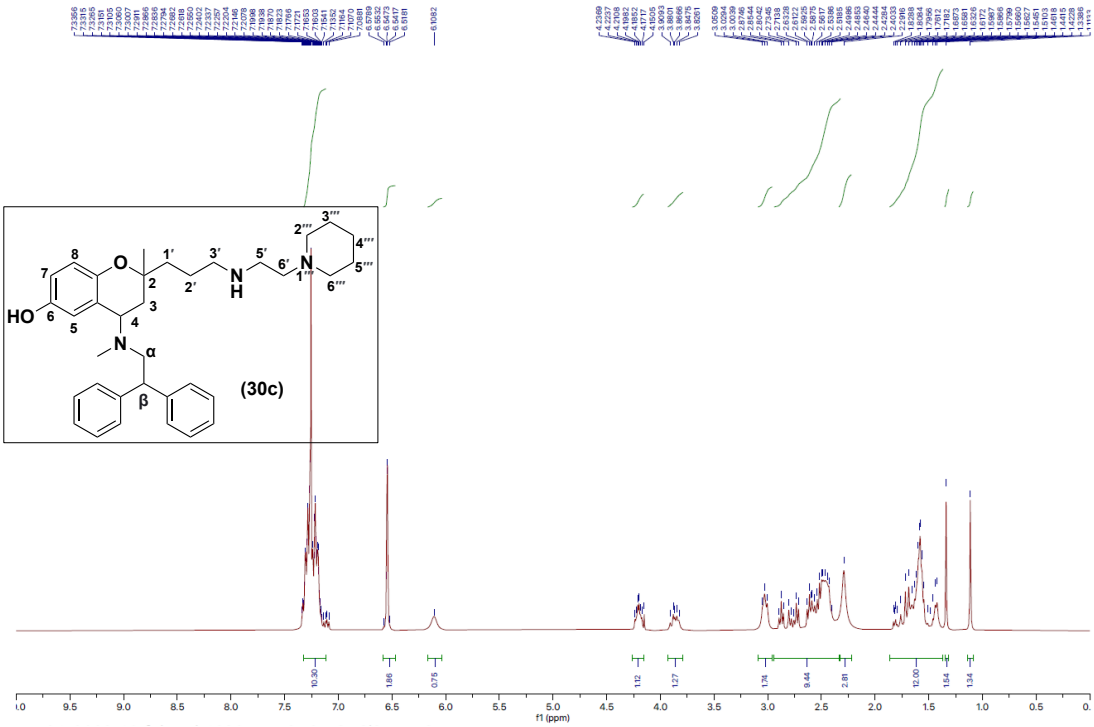
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30a)**.



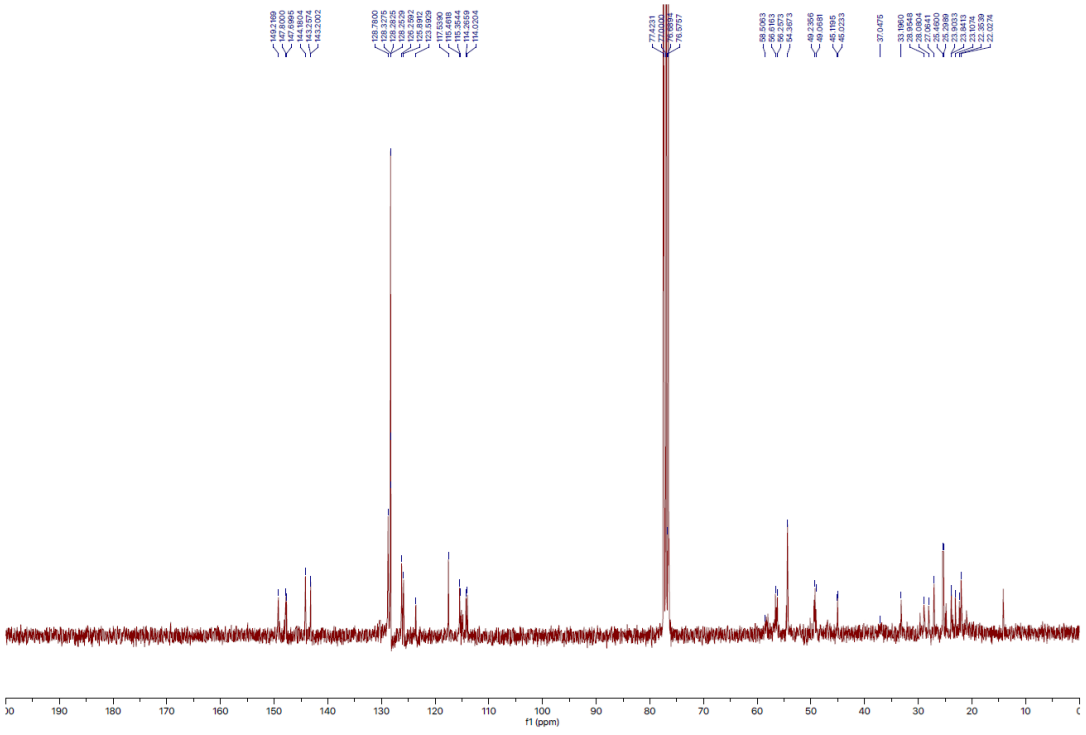
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)-metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30b)**.



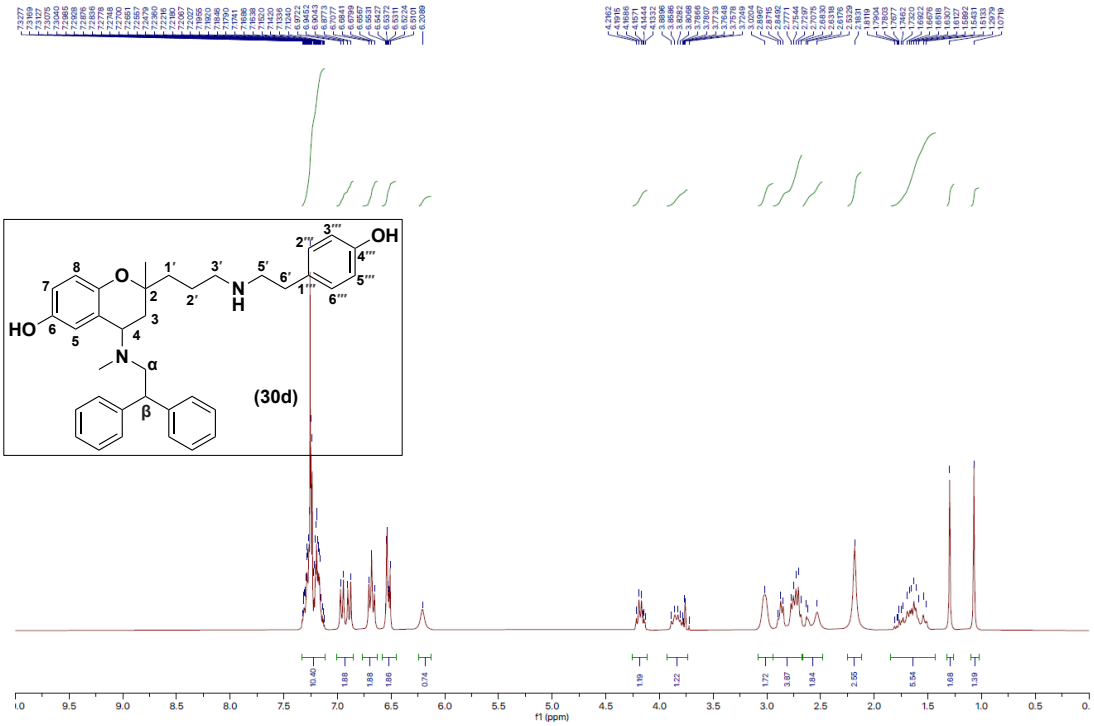
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)-metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30b)**.



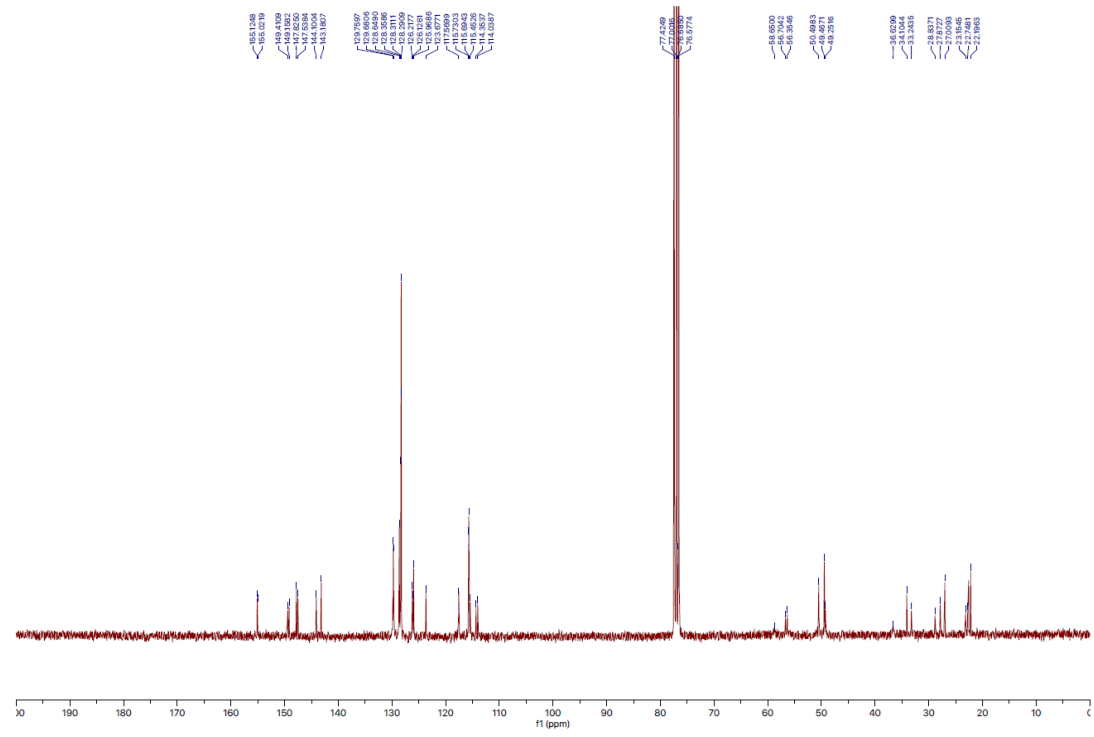
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30c)**.



RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(30c)**.



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(*p*-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)-metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol (**30d**).

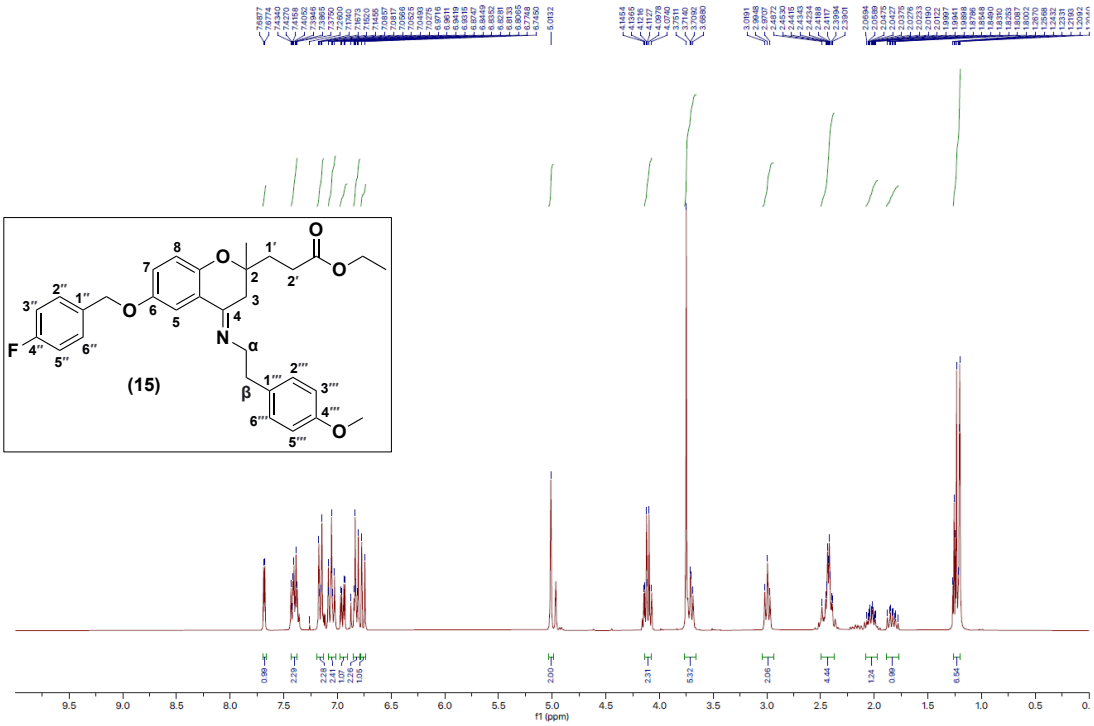


RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(*p*-hidroxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((2,2-difeniletil)-metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol (**30d**).

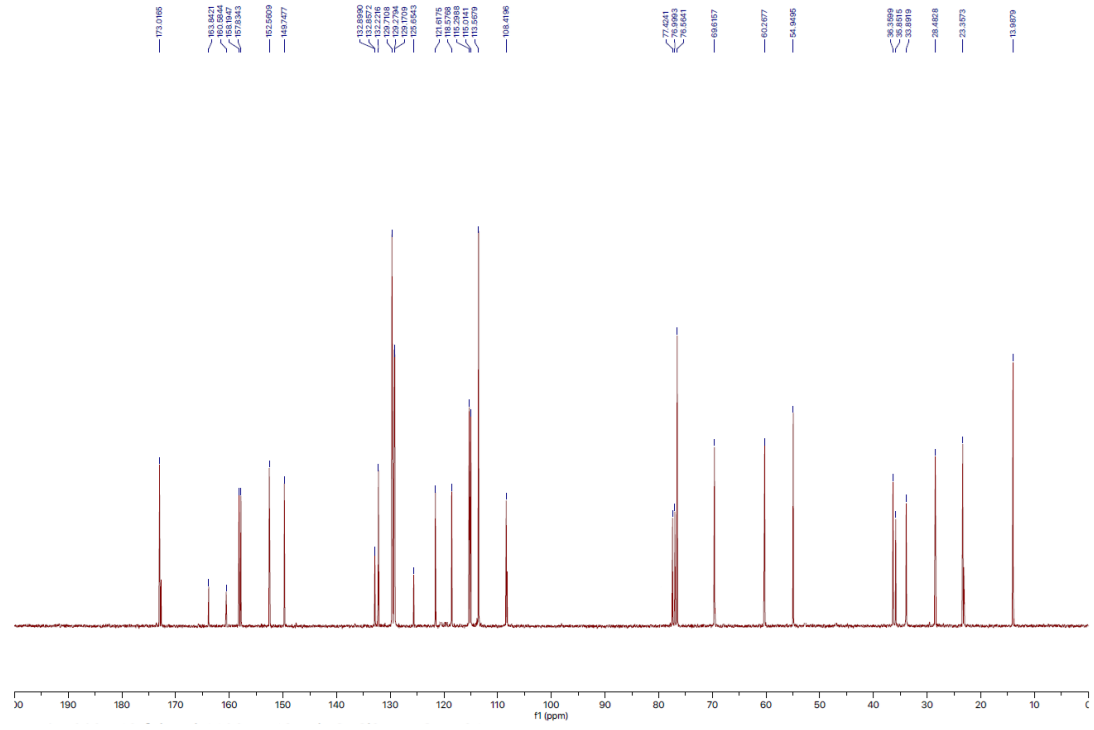
Anexo II: Espectros de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie c)

Espectros de RMN para los compuestos sintetizados

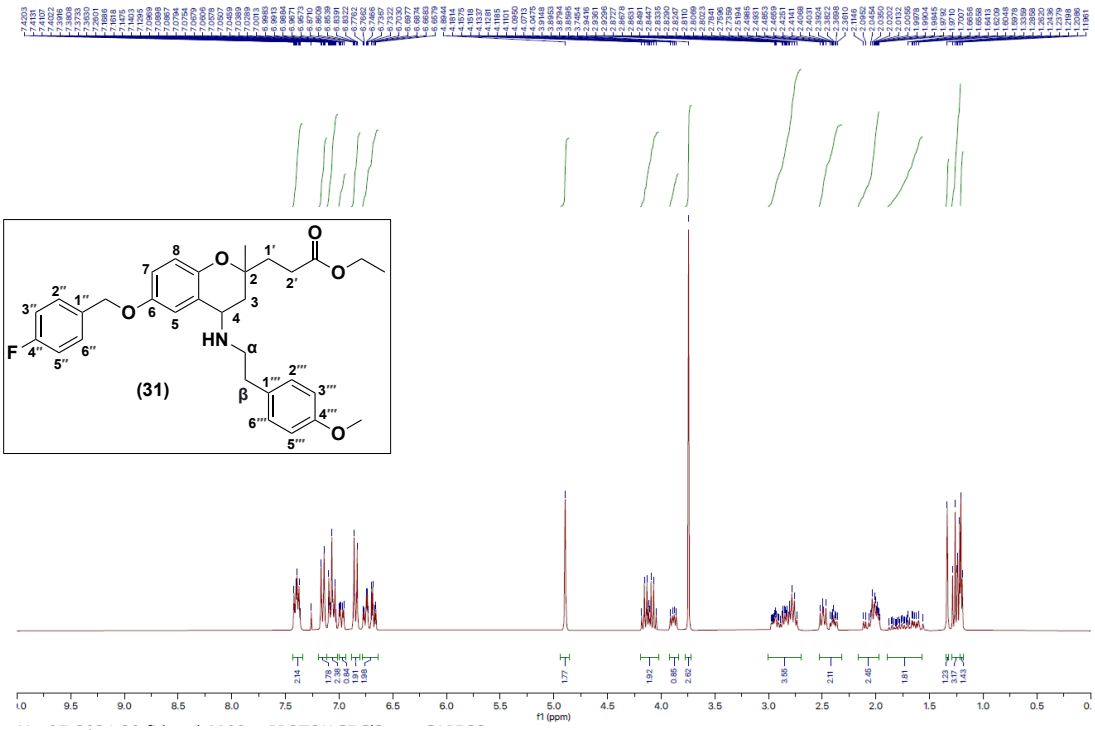
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)imino)]-2-metilbenzopirano **(15)**	242
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopirano **(31)**	243
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(33)**	244
2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(34)**	245
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(35)**	245
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36a)**	246
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36b)**	247
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36c)**	248
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36d)**	249
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36e)**	250
2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-(*p*-hidroxifenetil)-metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37a)**	251
2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37b)**	252
2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metil-amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37c)**	253



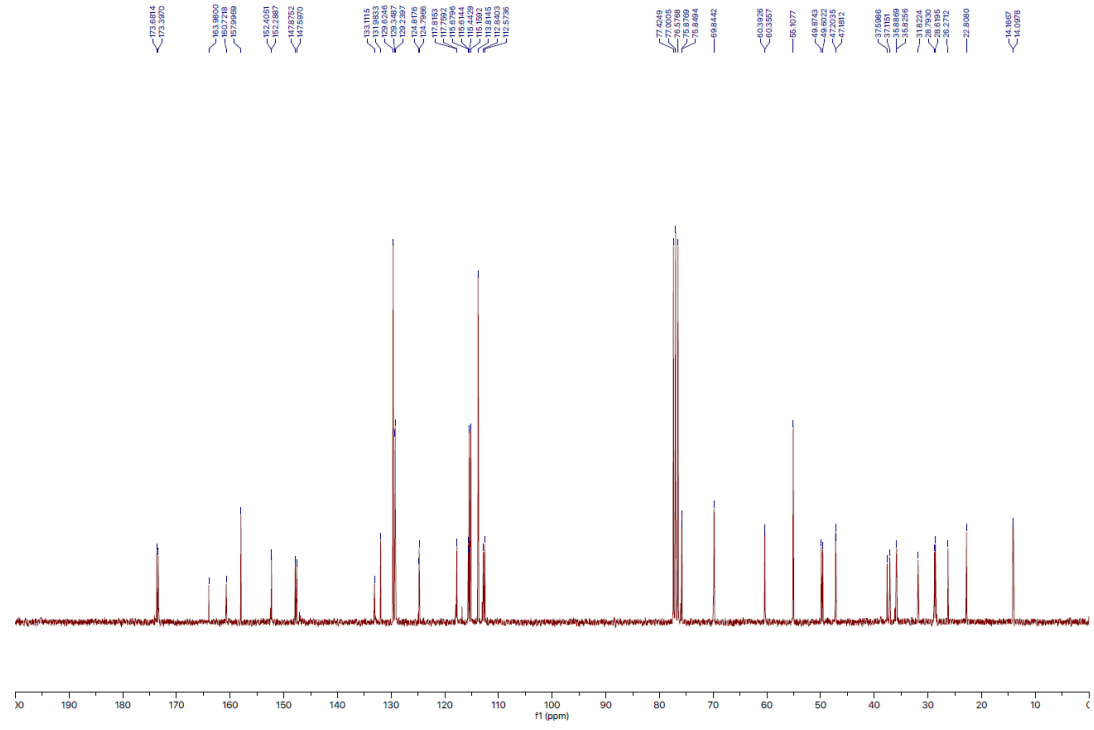
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)imino)]-2-metilbenzopirano **(15)**.



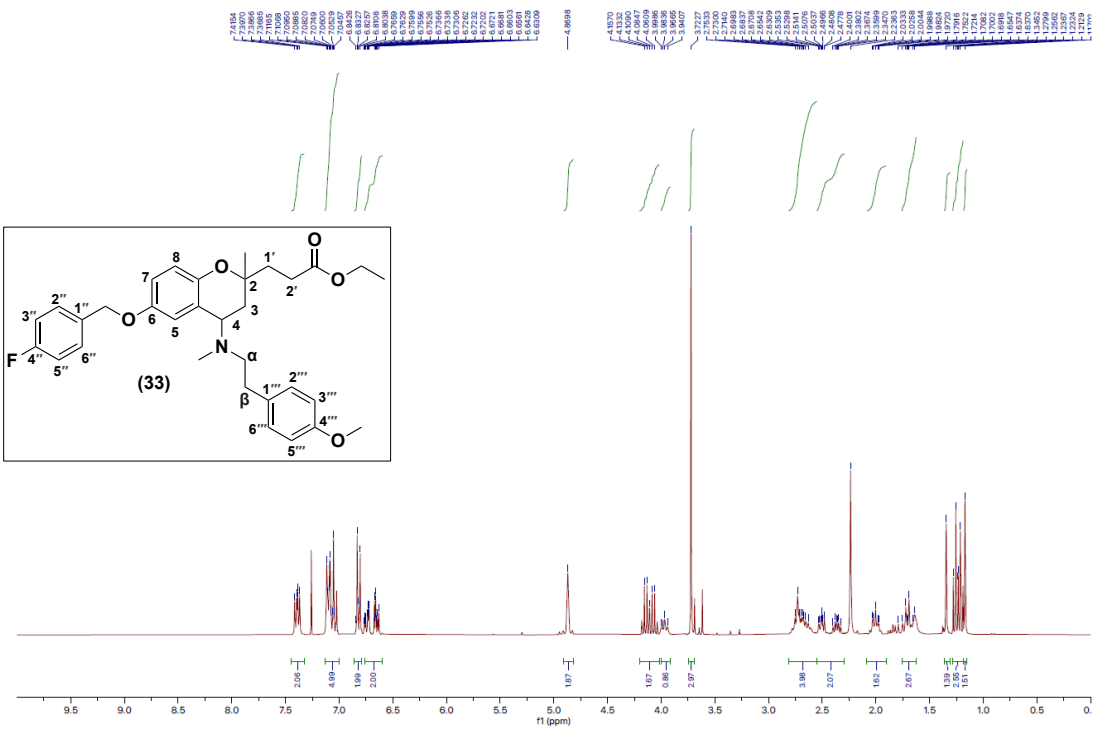
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)imino)]-2-metilbenzopirano **(15)**.



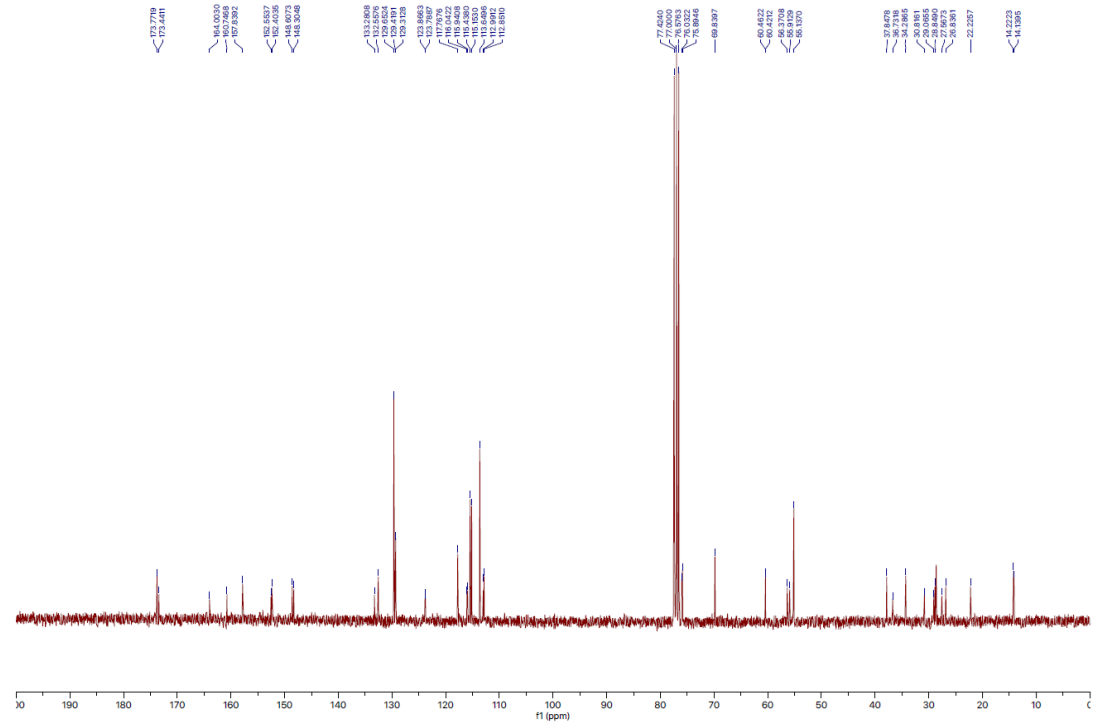
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)amino)]-2-metilbenzopirano **(31)**.



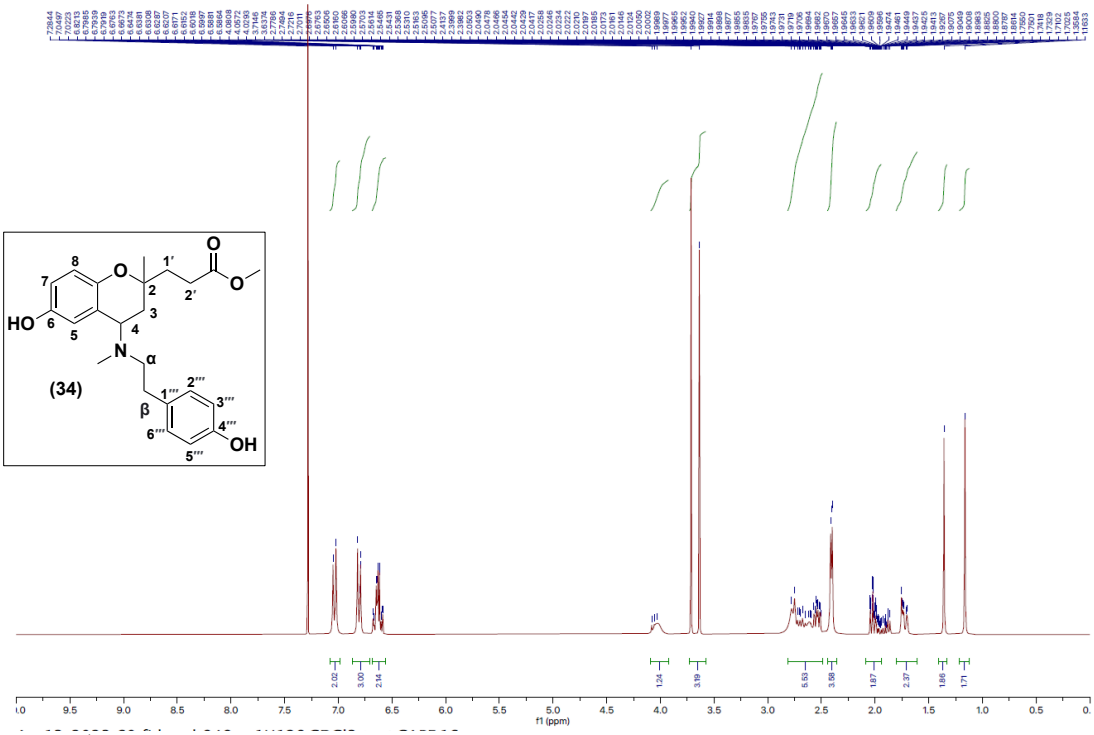
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)amino)]-2-metilbenzopirano **(31)**.



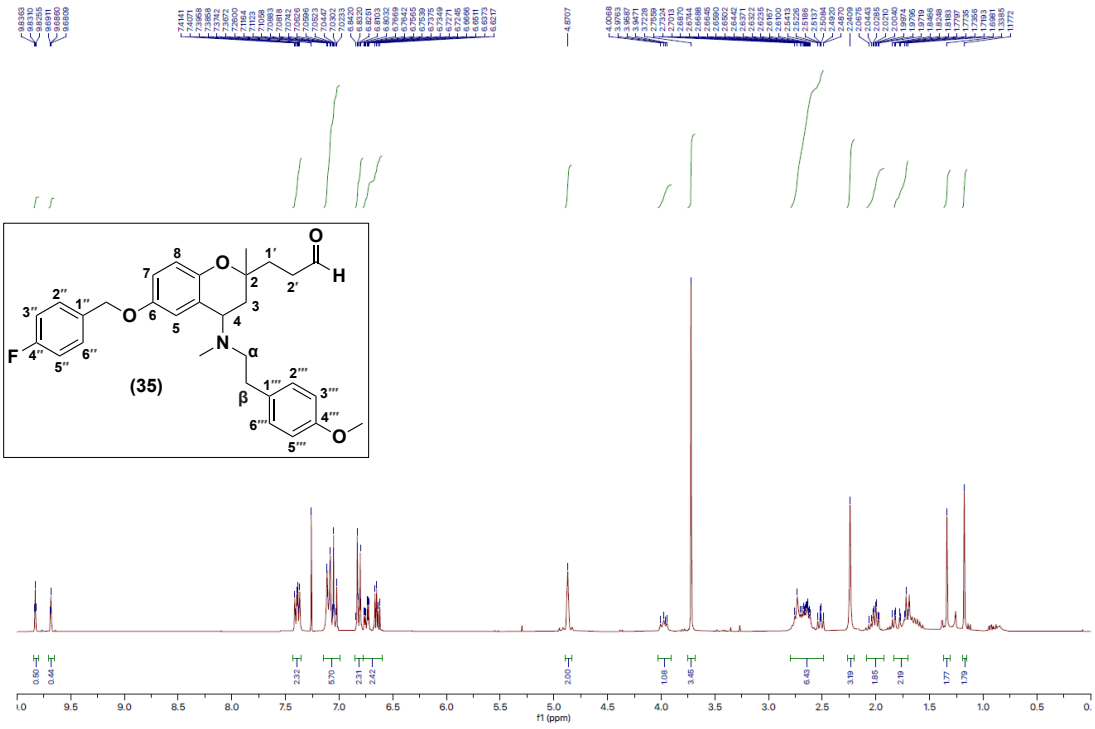
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(33)**.



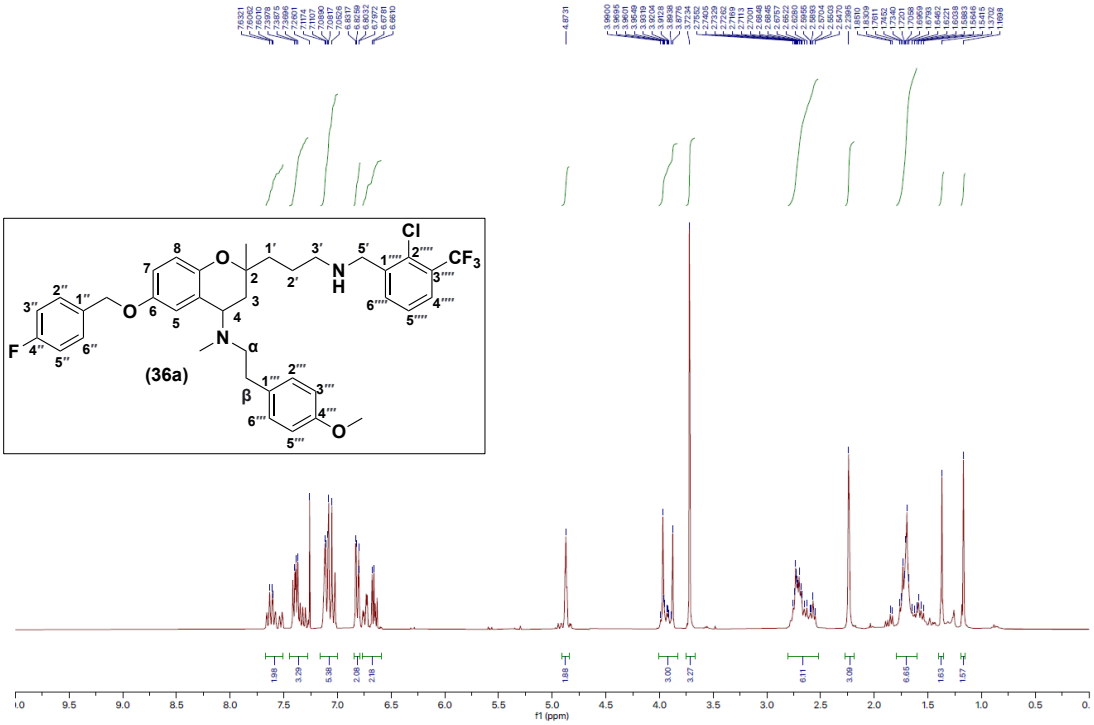
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxi-fenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(33)**.



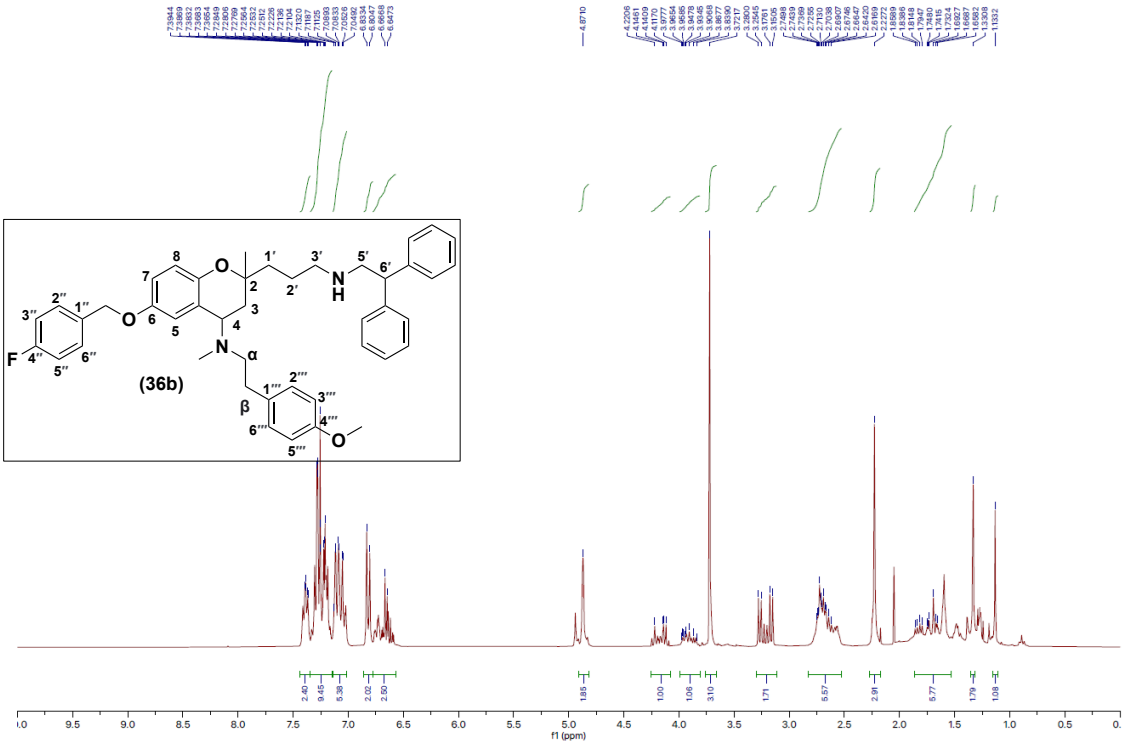
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Metilpropanoato)-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(34)**.



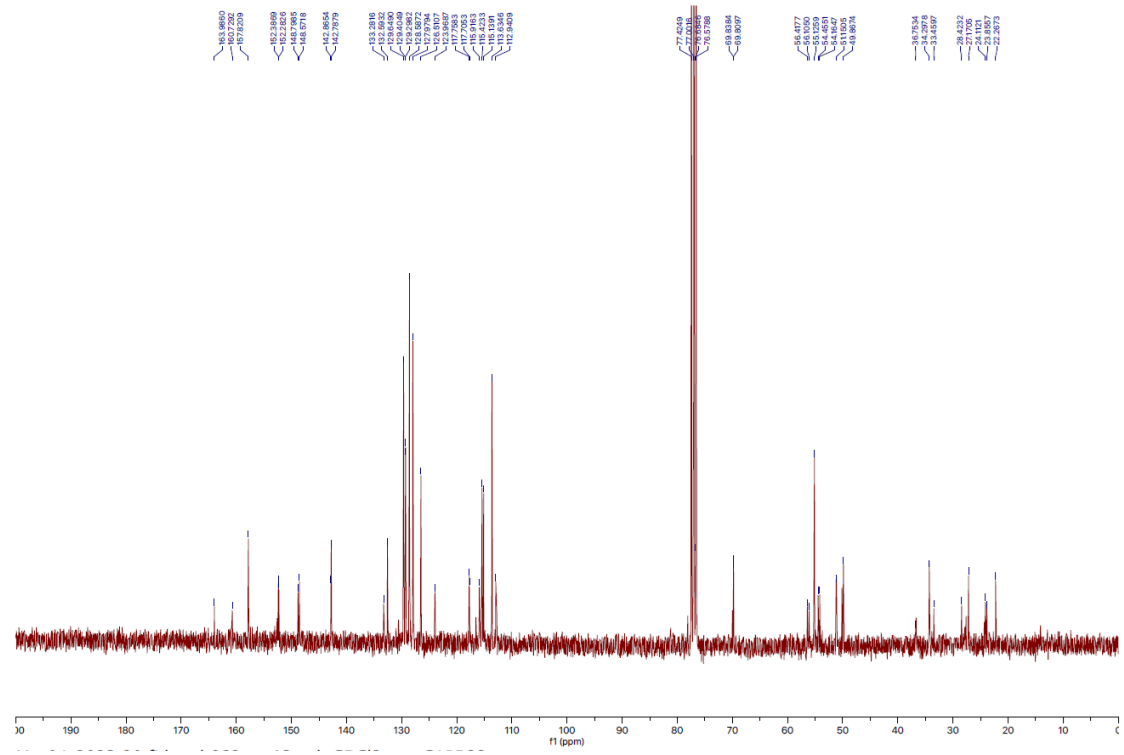
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(35)**.



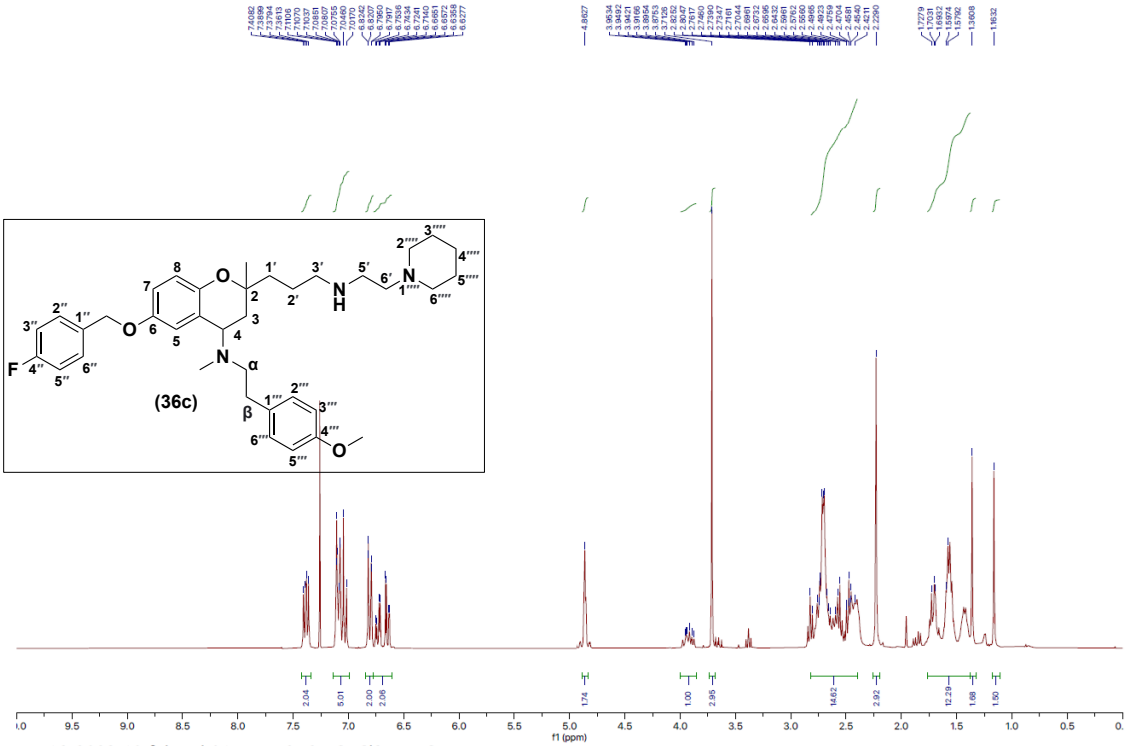
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36a)**.



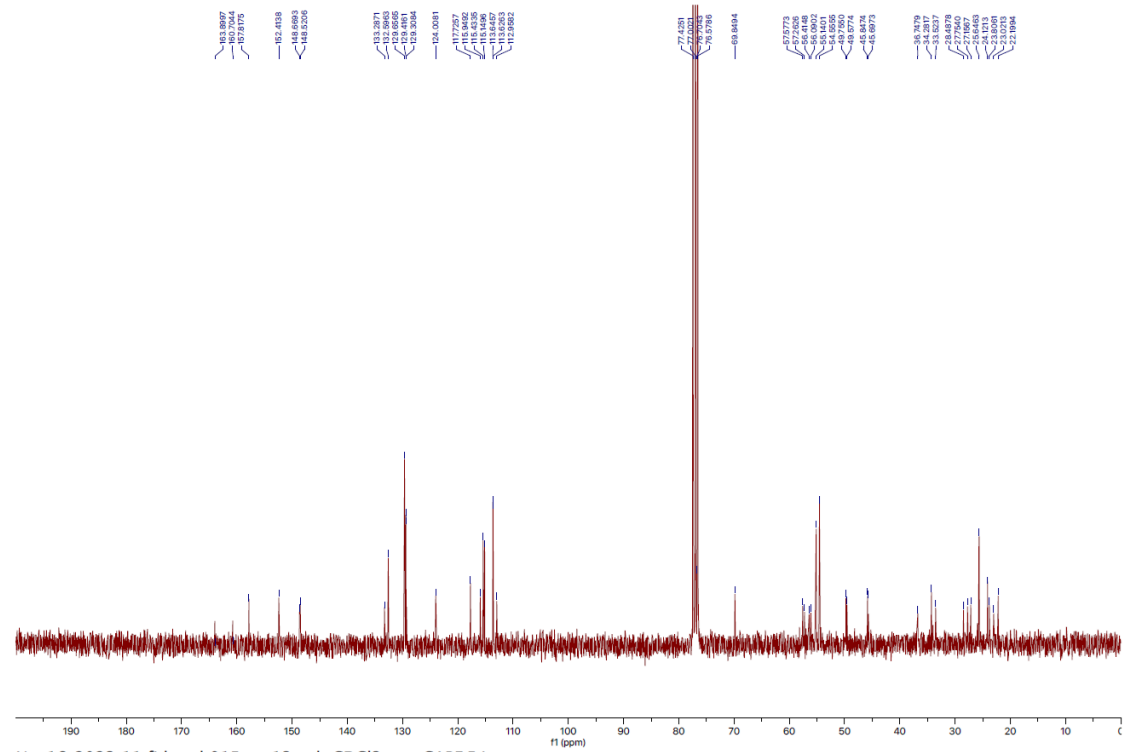
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36b)**.



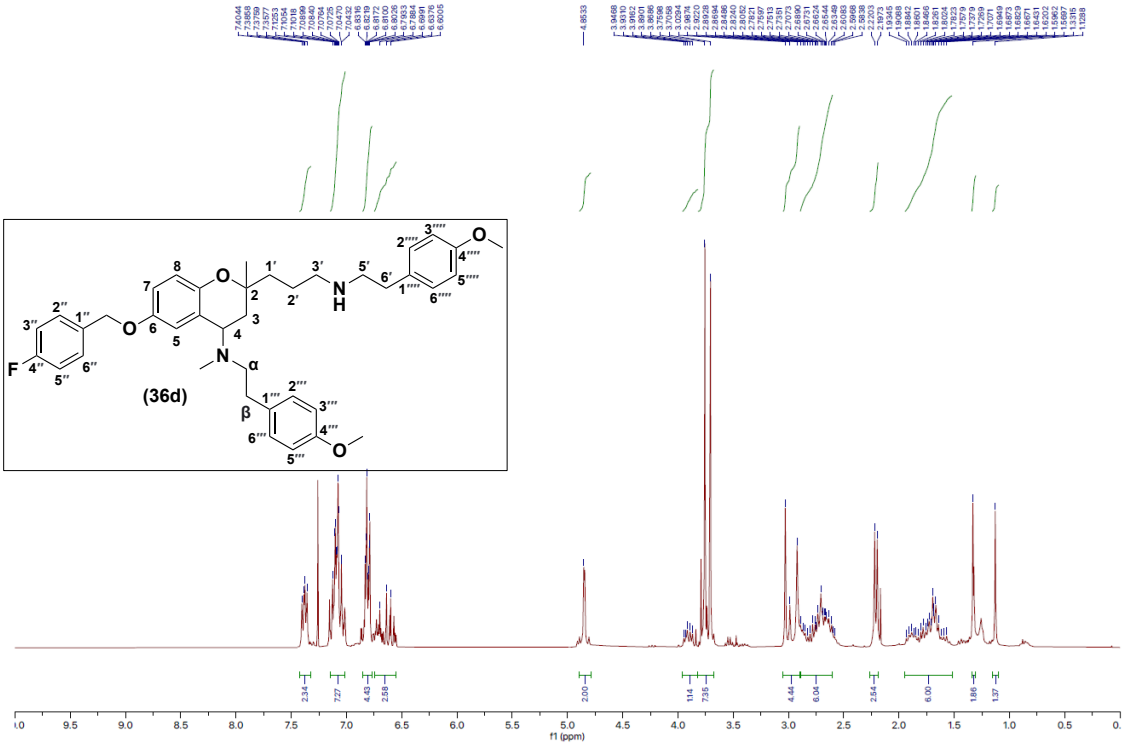
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36b)**.



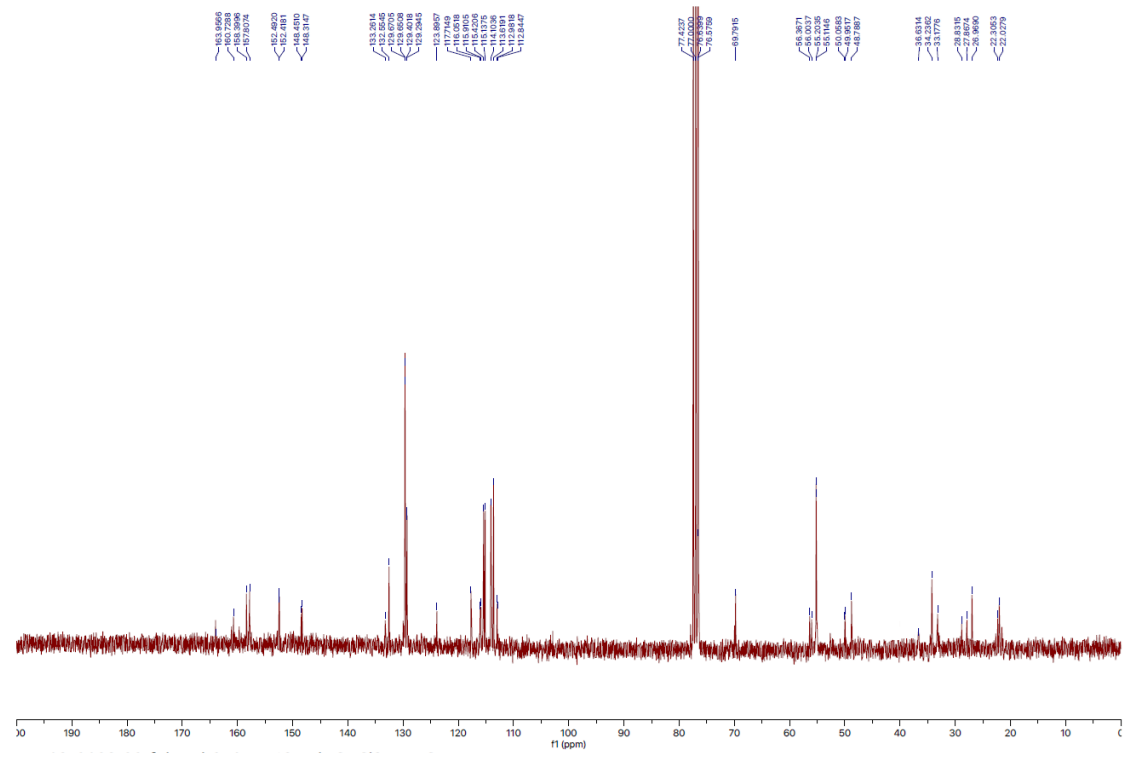
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36c)**.



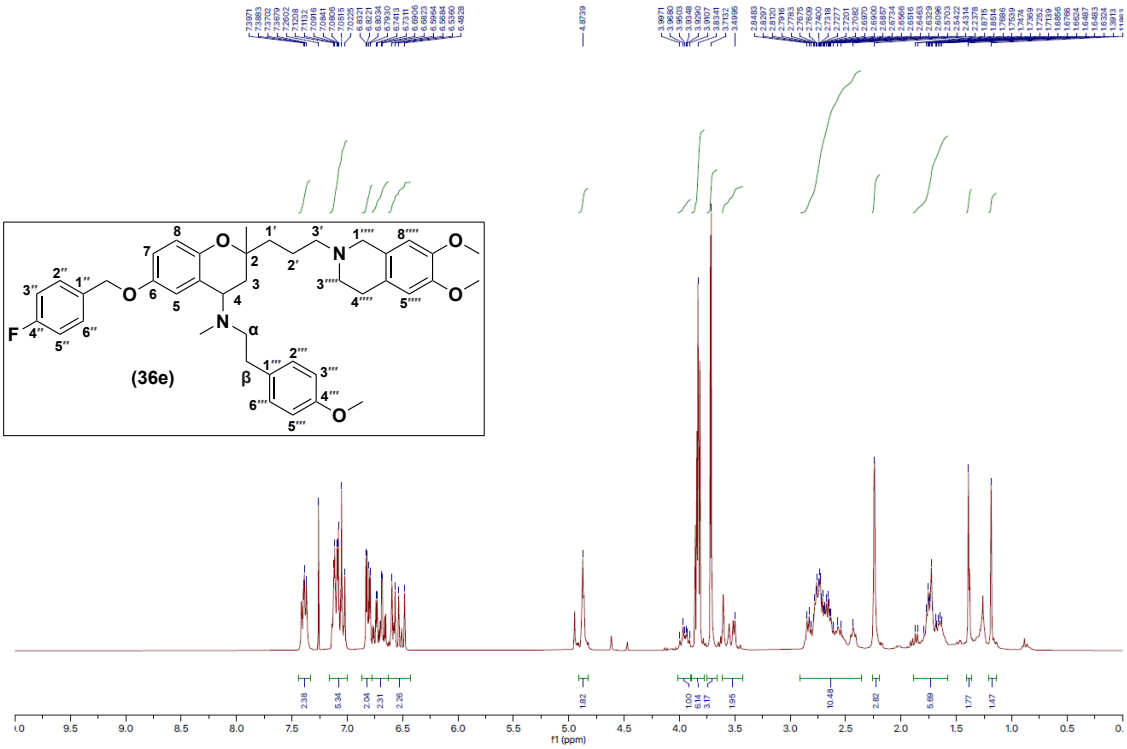
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36c)**.



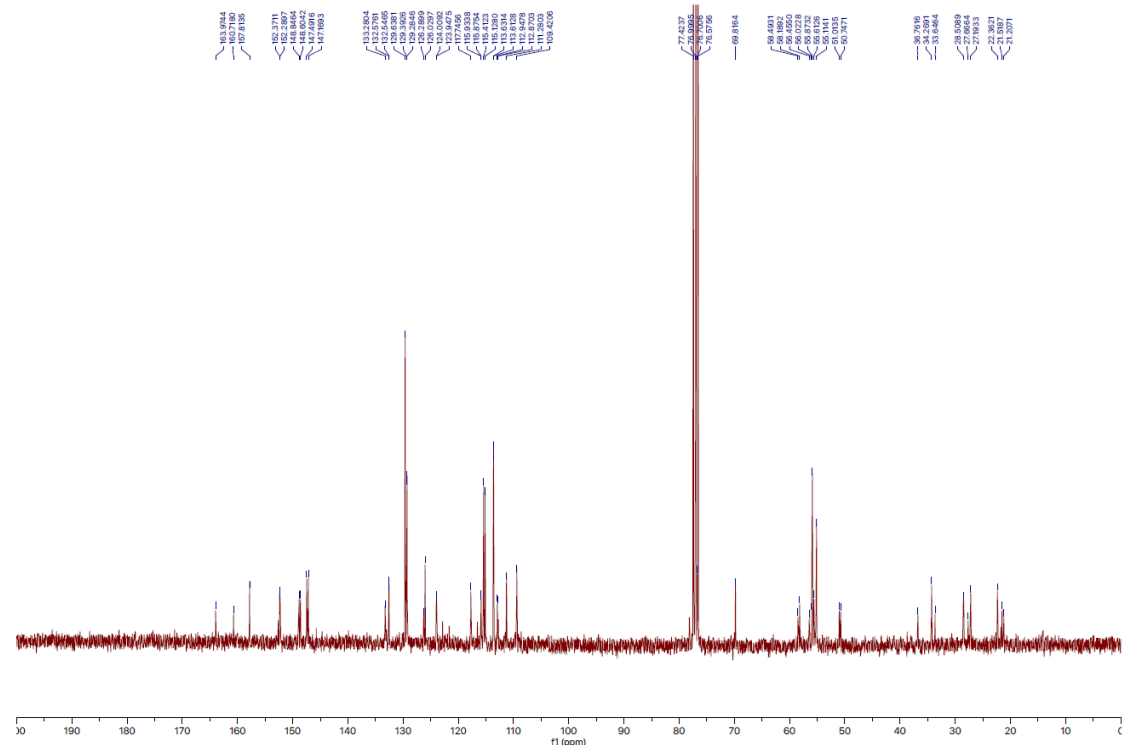
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36d)**.



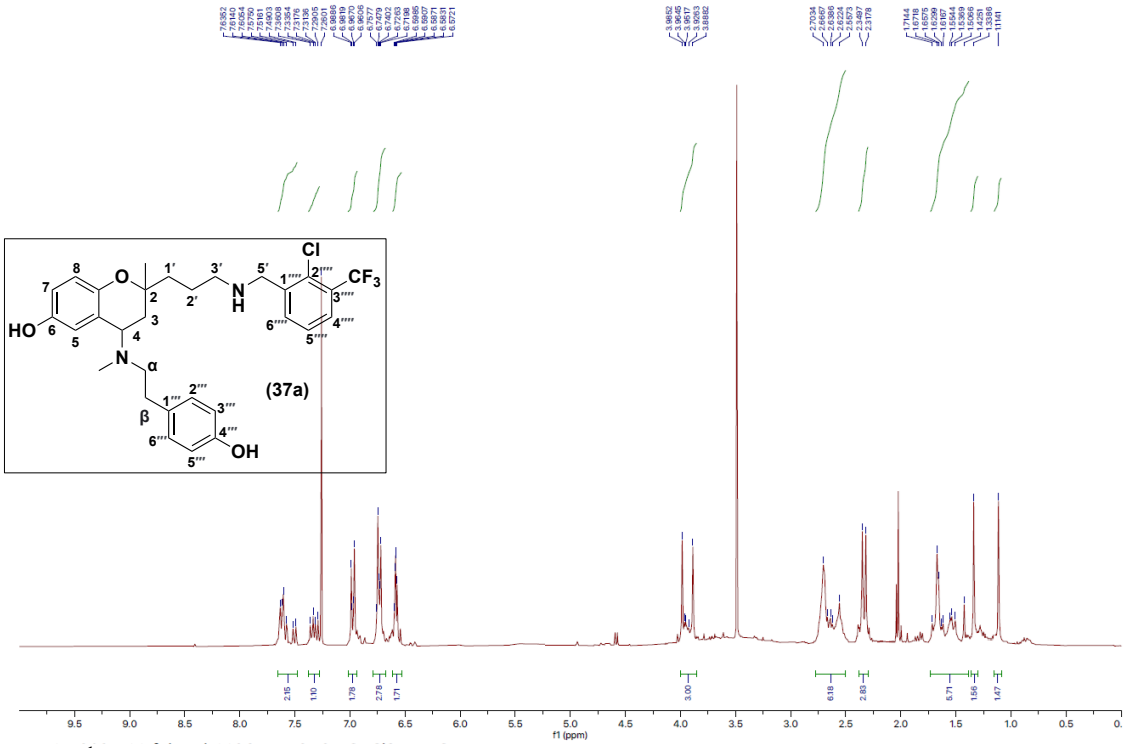
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36d)**.



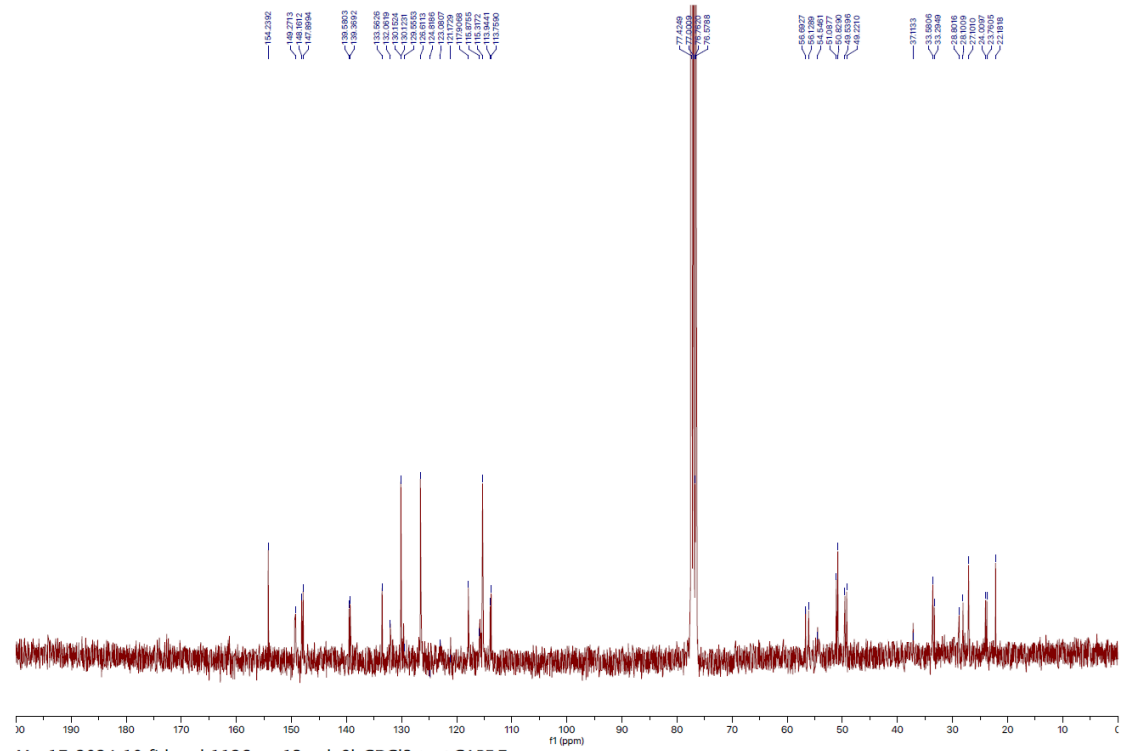
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36e)**.



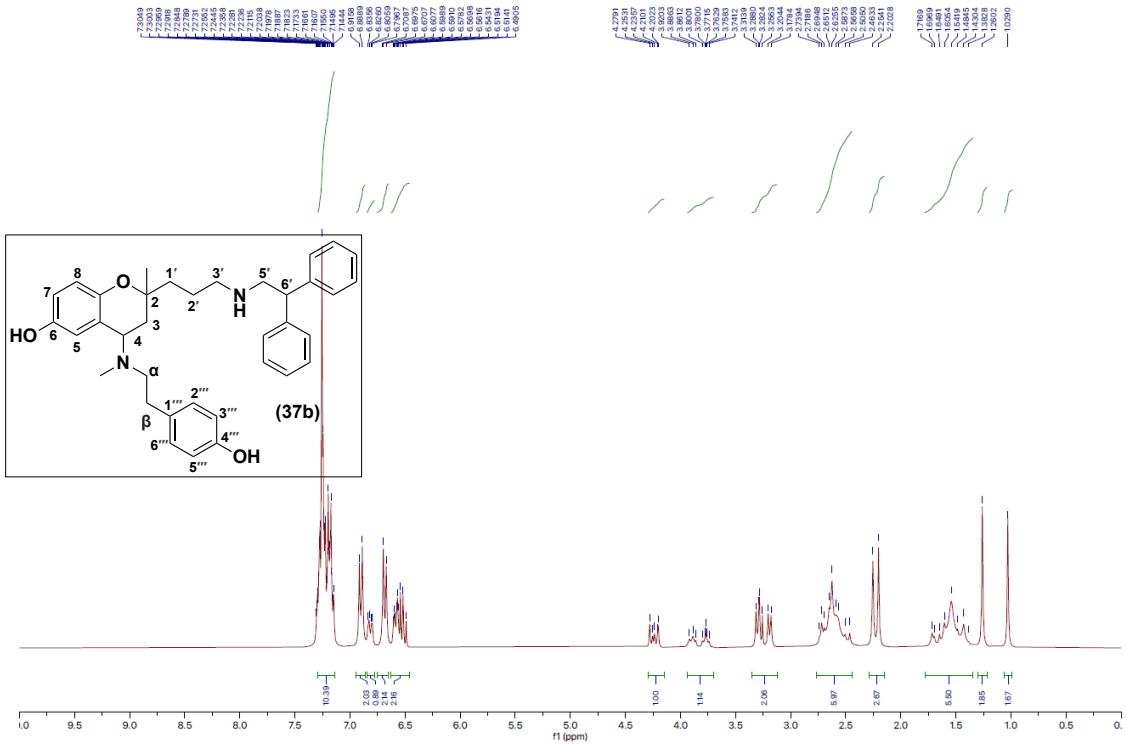
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((*p*-metoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(36e)**.



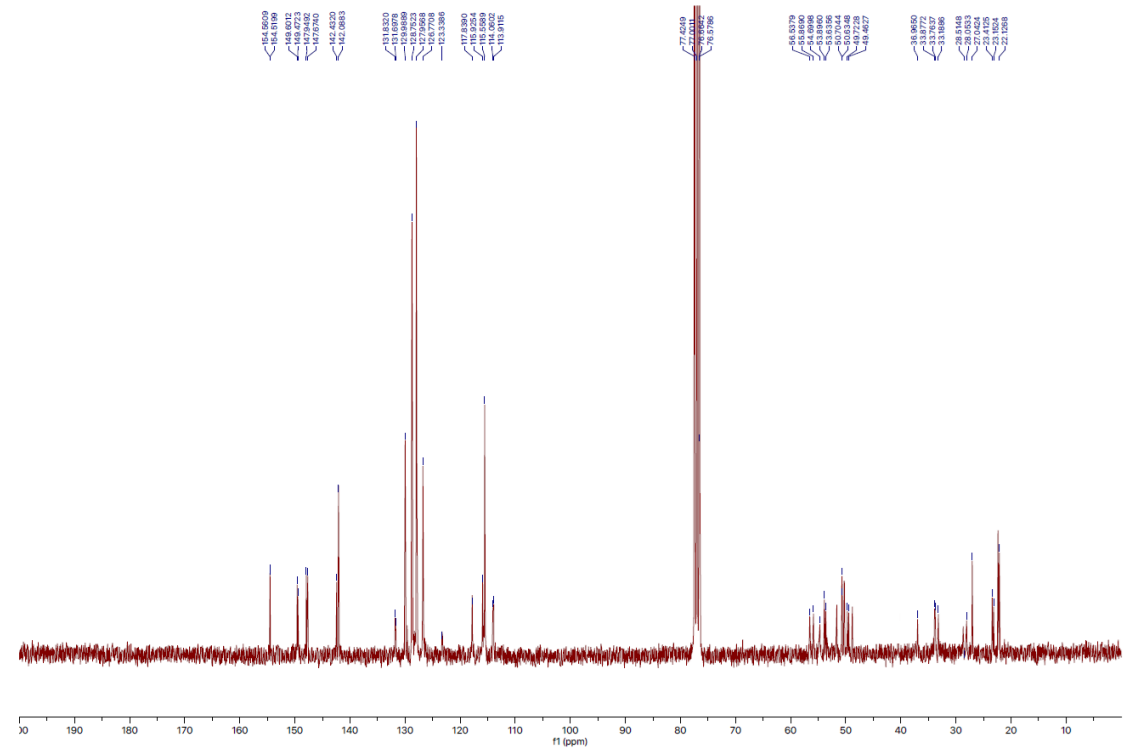
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-(*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37a)**.



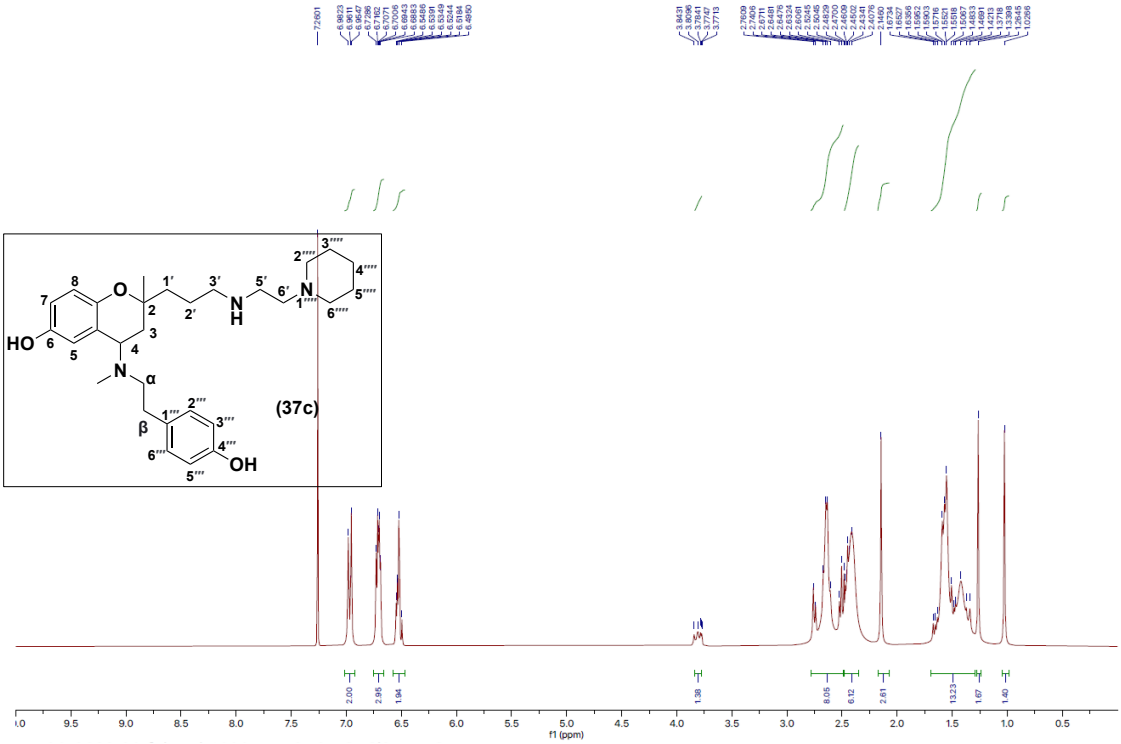
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-(*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37a)**.



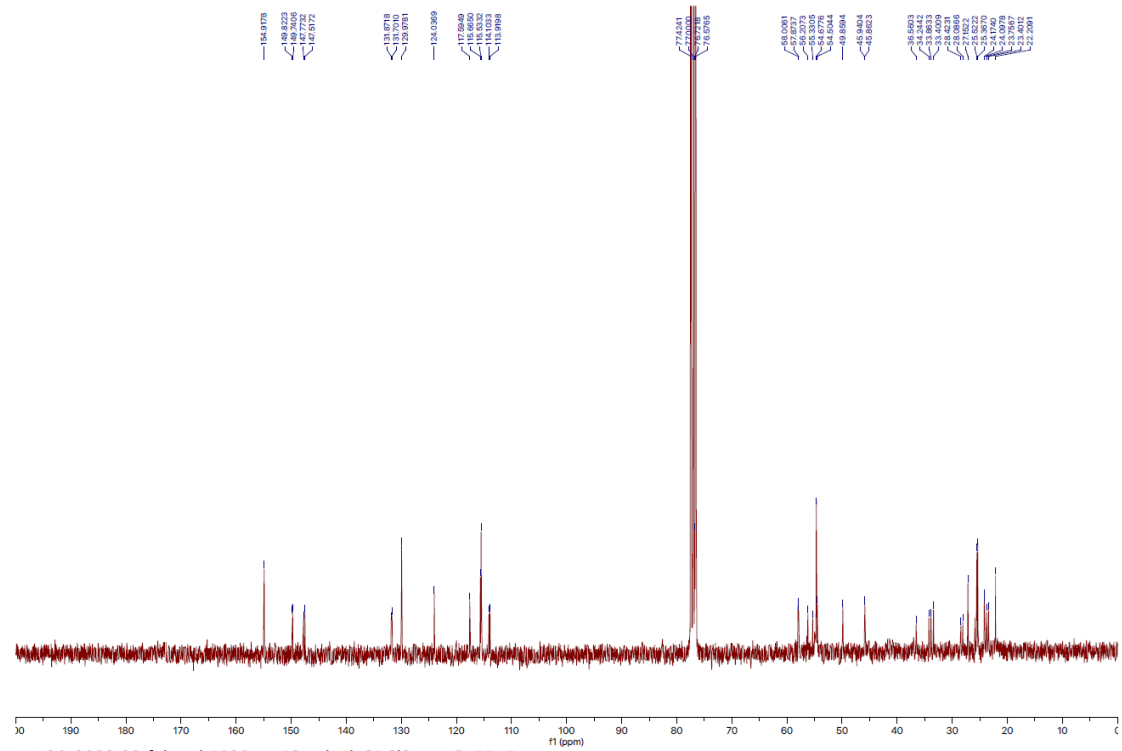
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37b)**.



RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37b)**.



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37c)**.

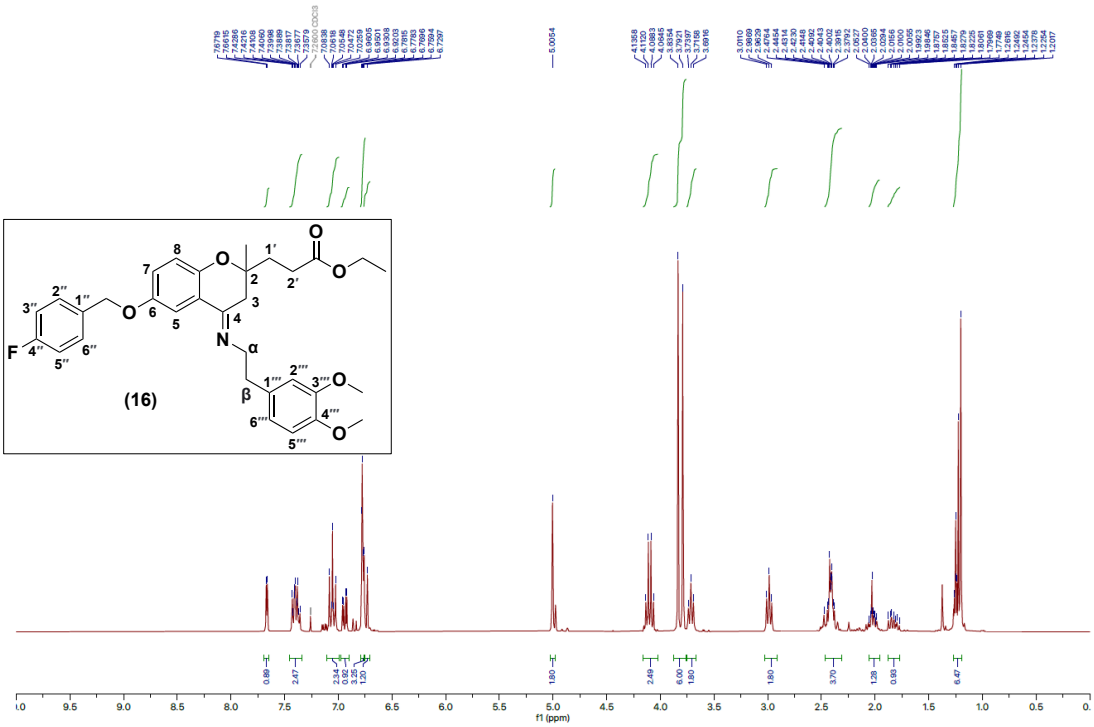


RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((*p*-hidroxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(37c)**.

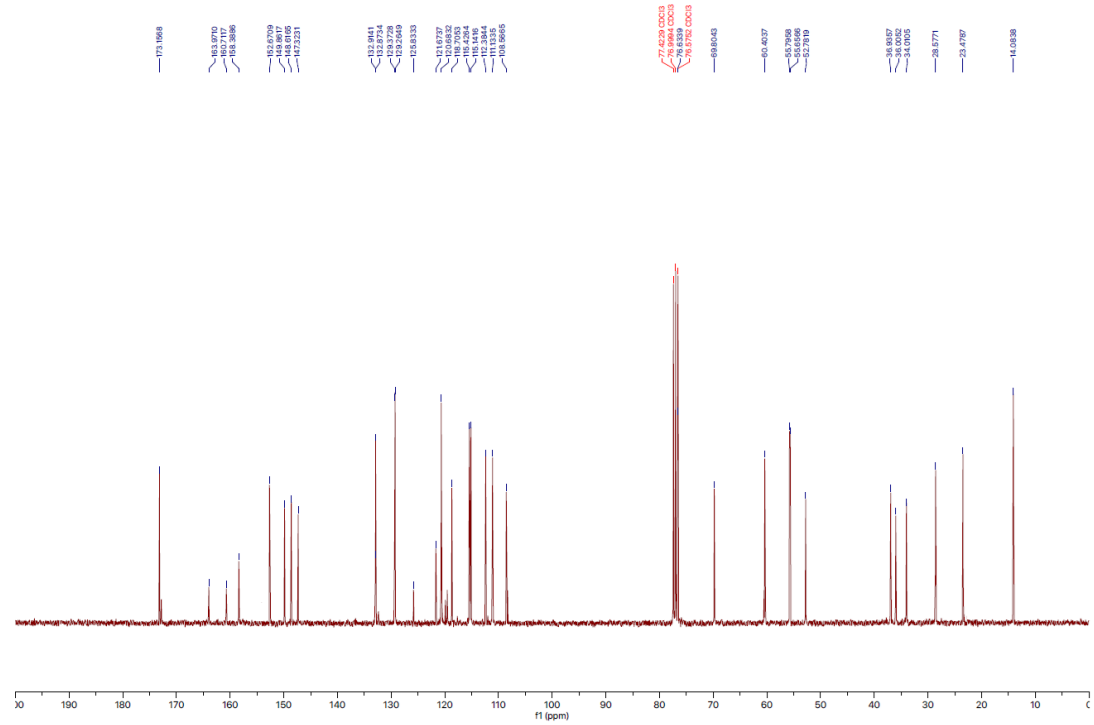
Anexo II: Espectros de benzopiranos 2,4-dialquilamina (serie d)

Espectros de RMN para los compuestos sintetizados

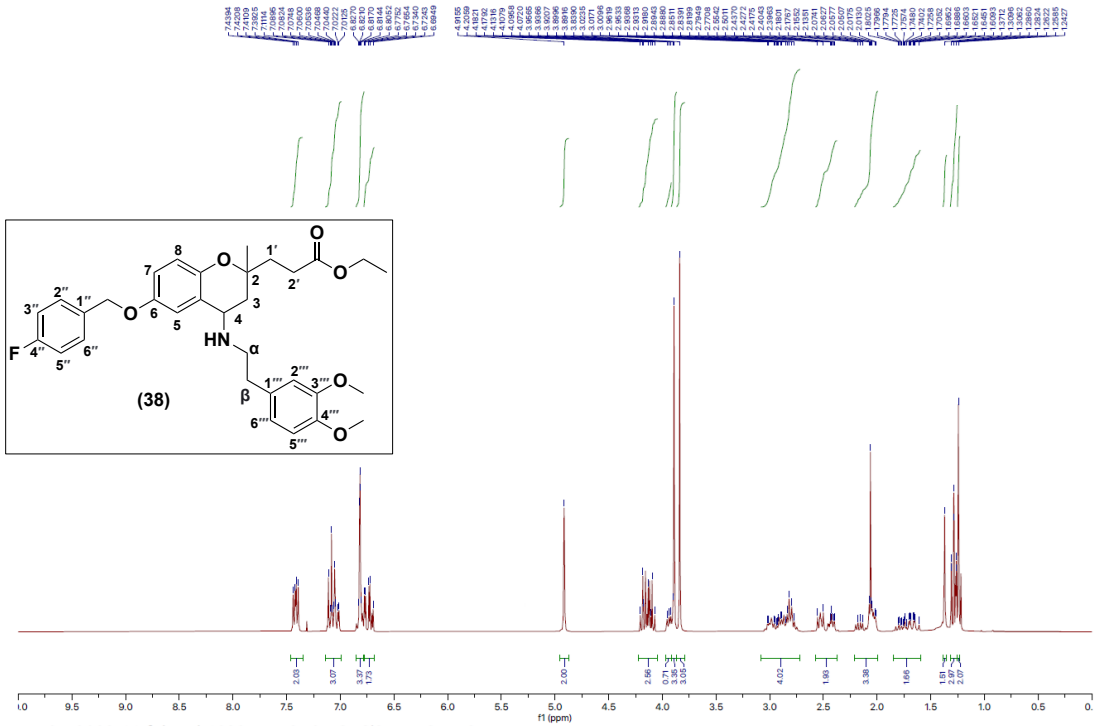
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)imino)]-2-metilbenzopirano **(16)**	256
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopirano **(38)**	257
2-(Etilpropanoato)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(39)**	258
2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(40)**	259
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(42)**	260
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43a)**	261
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43b)**	262
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidinapropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43c)**	263
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43d)**	264
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43e)**	265
2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(44a)**	266
2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(44b)**	267



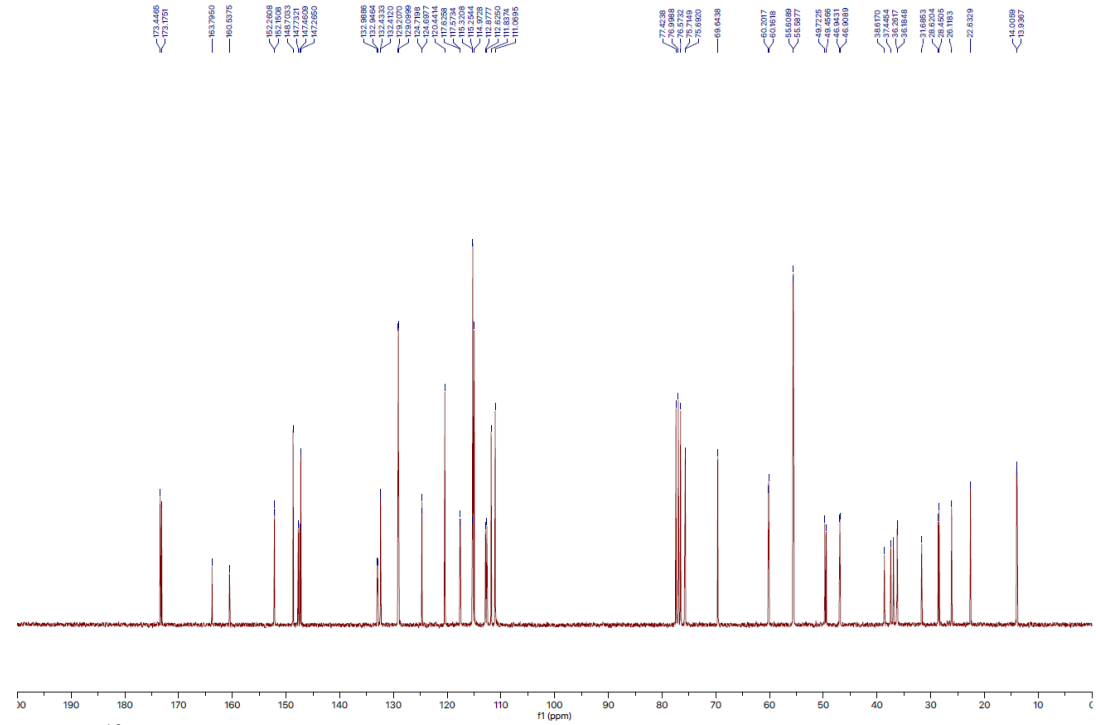
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)imino)]-2-metilbenzopirano **(16)**.



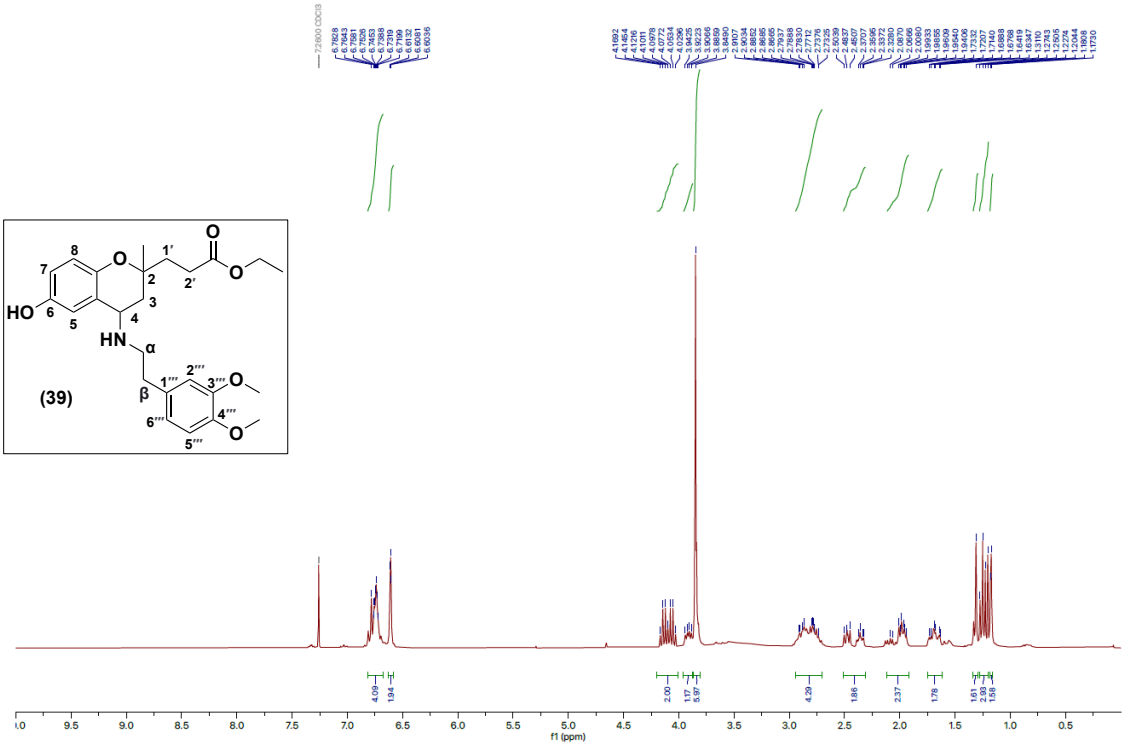
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)imino)]-2-metilbenzopirano **(16)**.



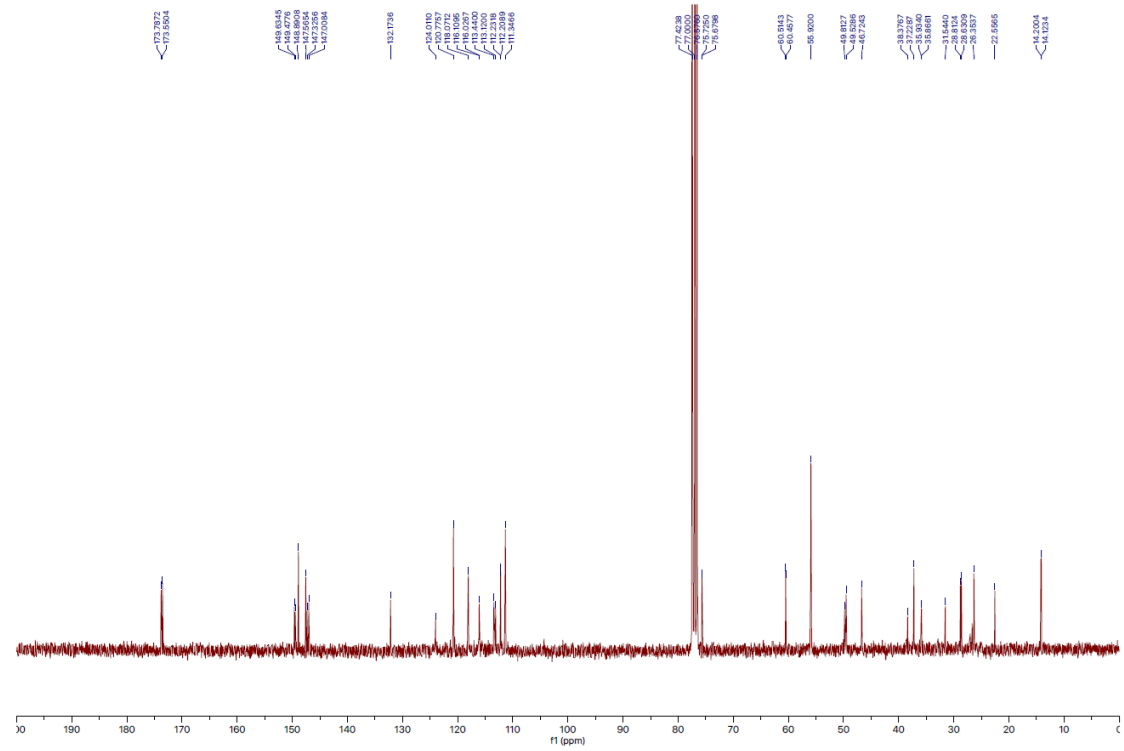
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopirano **(38)**.



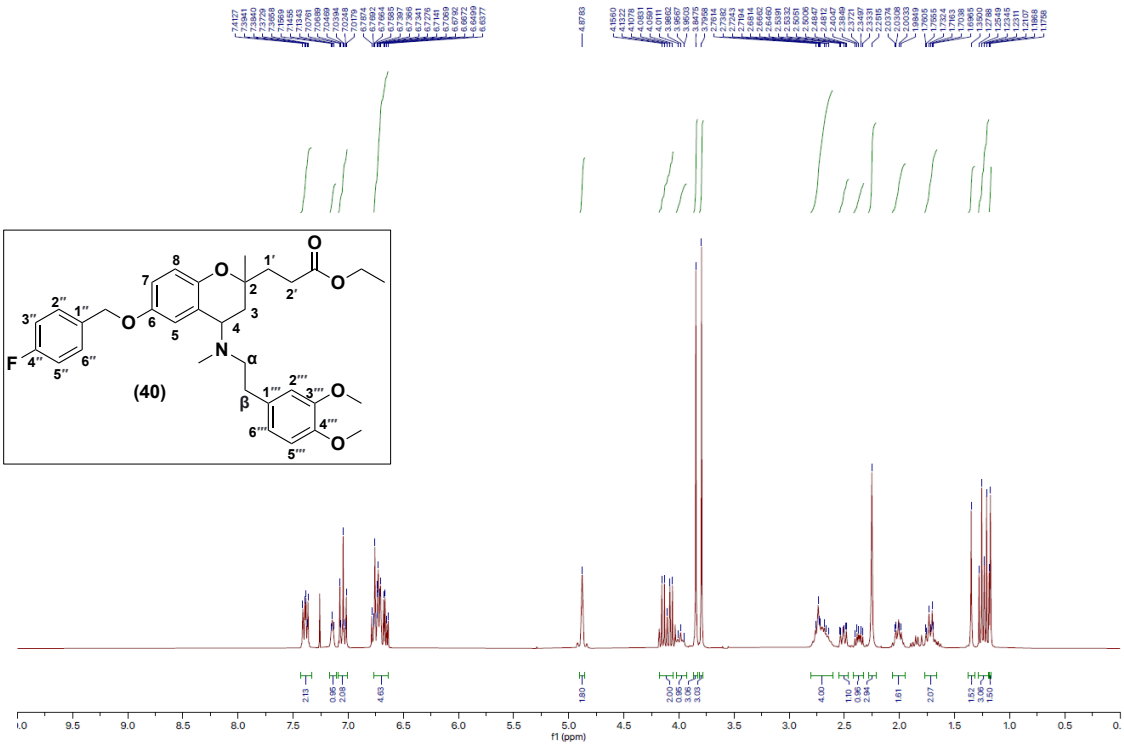
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopirano **(38)**.



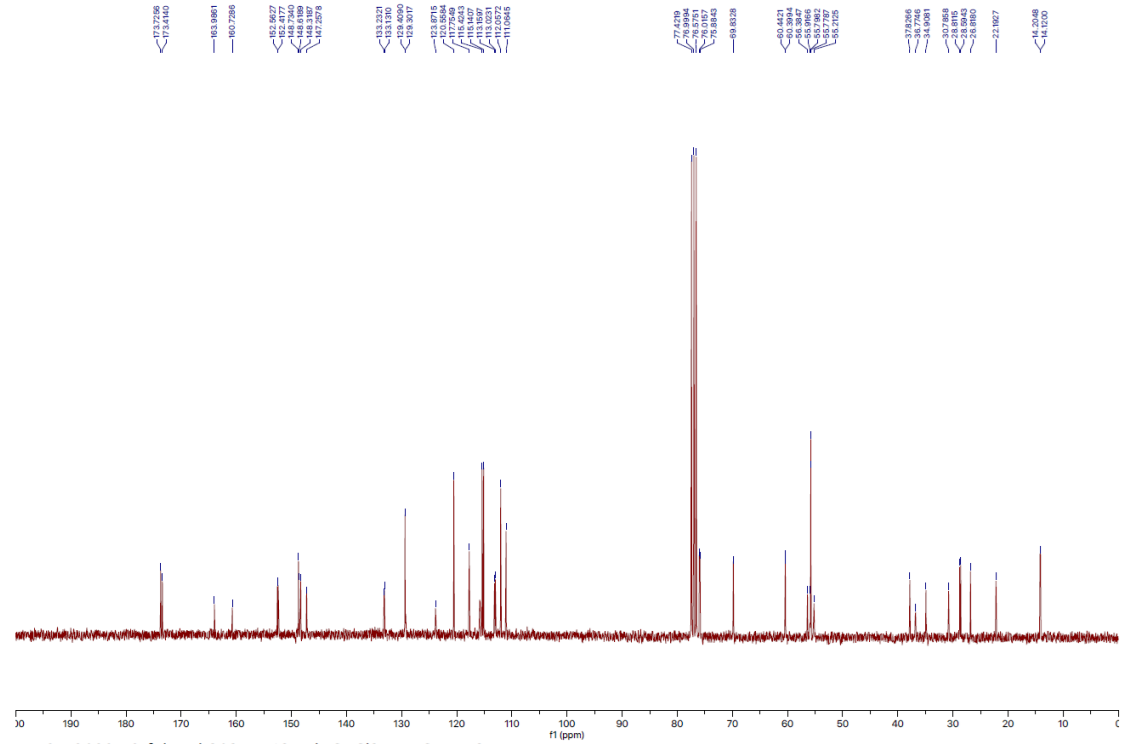
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(39)**.



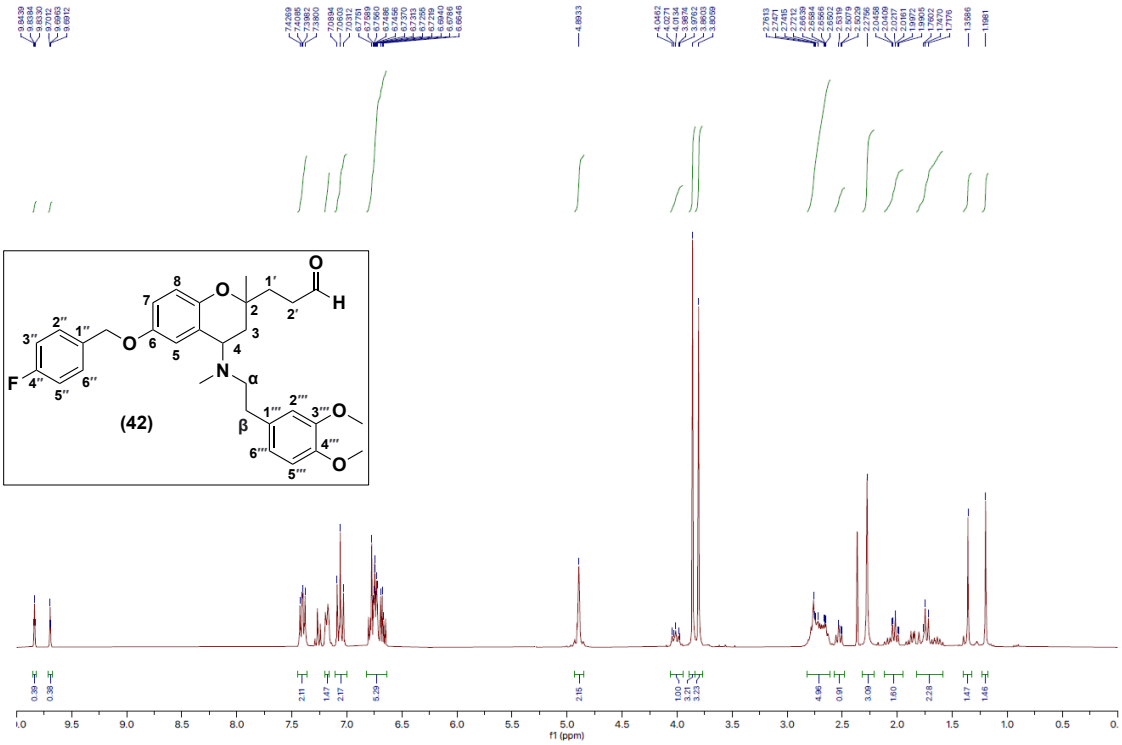
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)amino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(39)**.



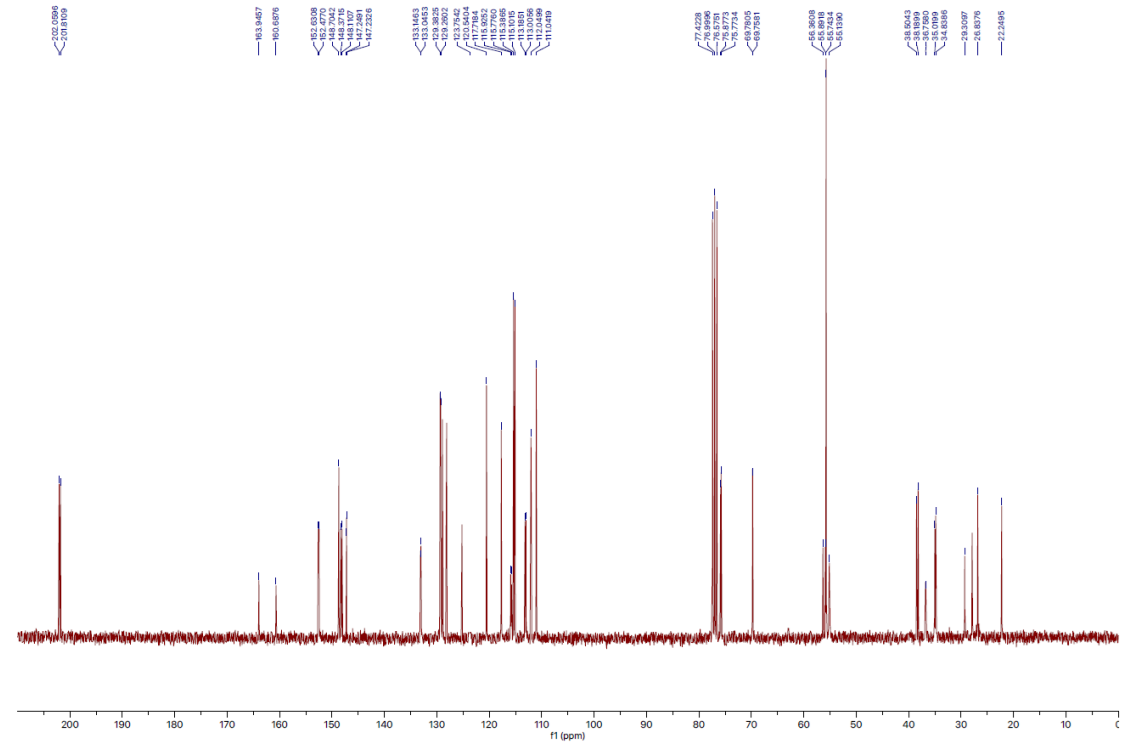
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(40)**.



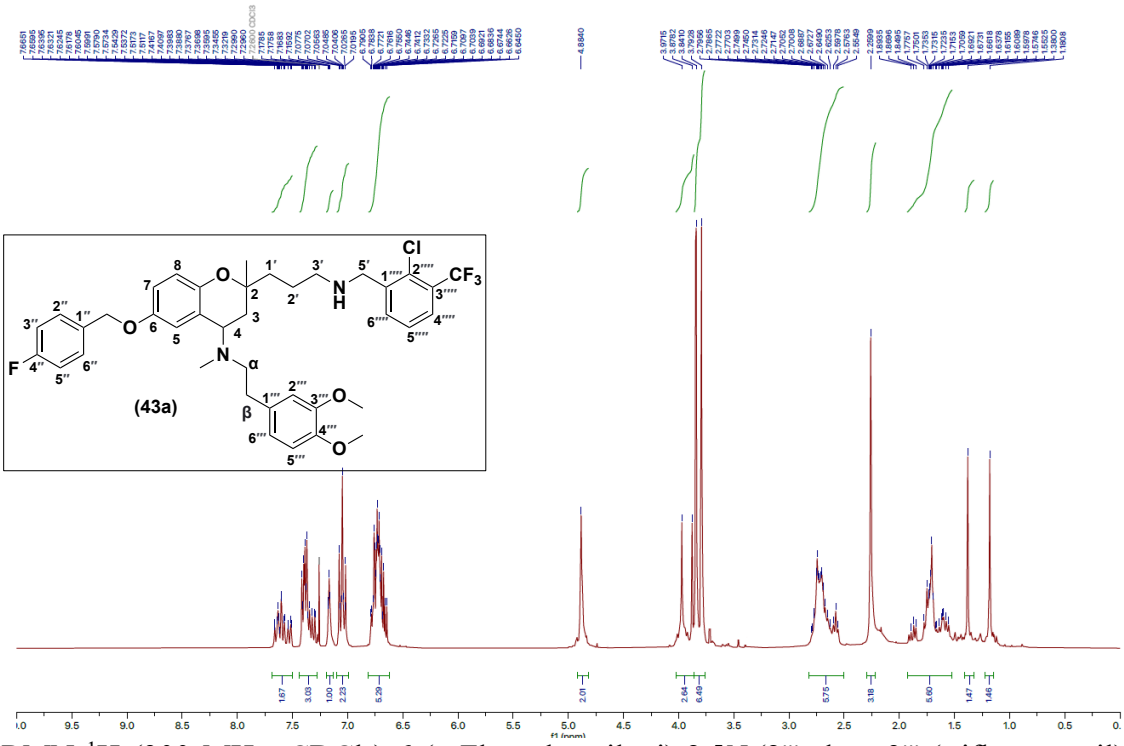
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-(Etilpropanoato)-6-(*p*-fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(40)**.



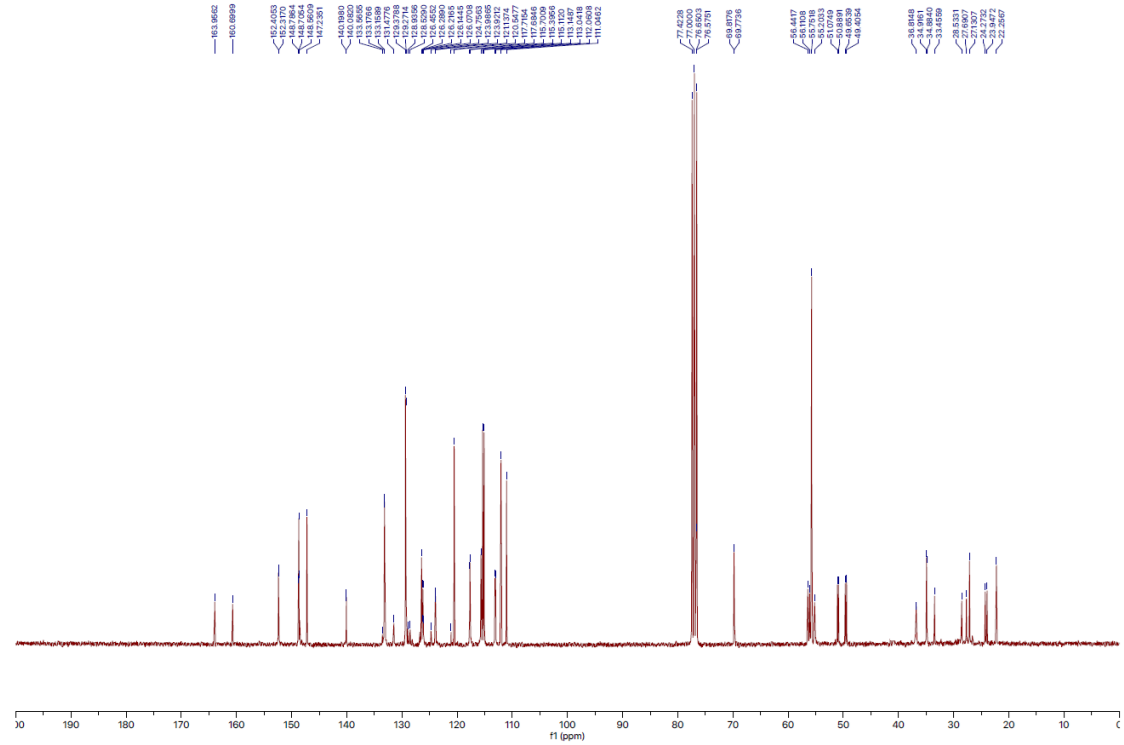
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(42)**.



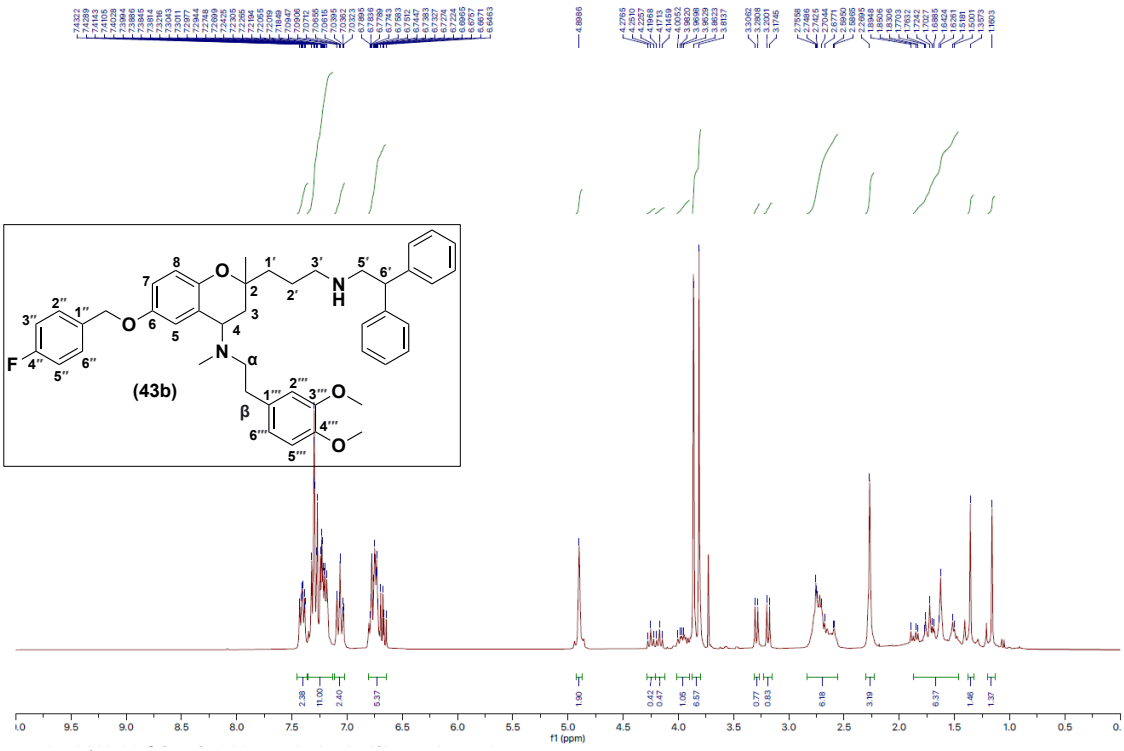
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metil-2-propanal-benzopirano **(42)**.



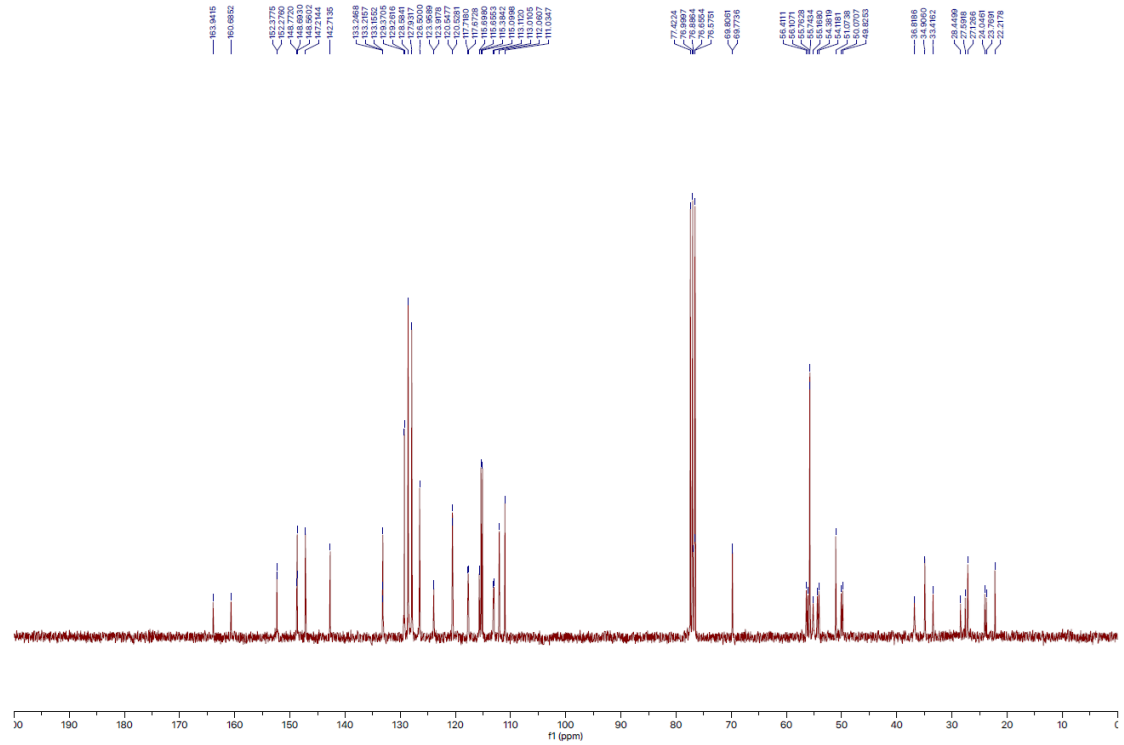
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43a)**.



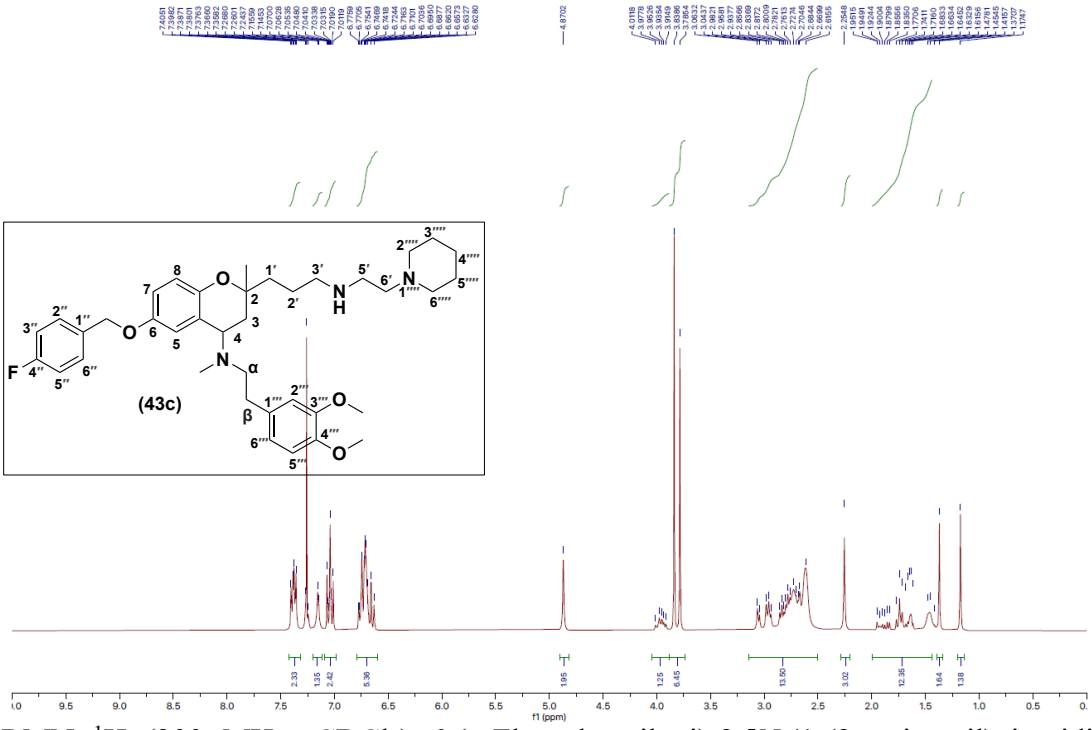
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43a)**.



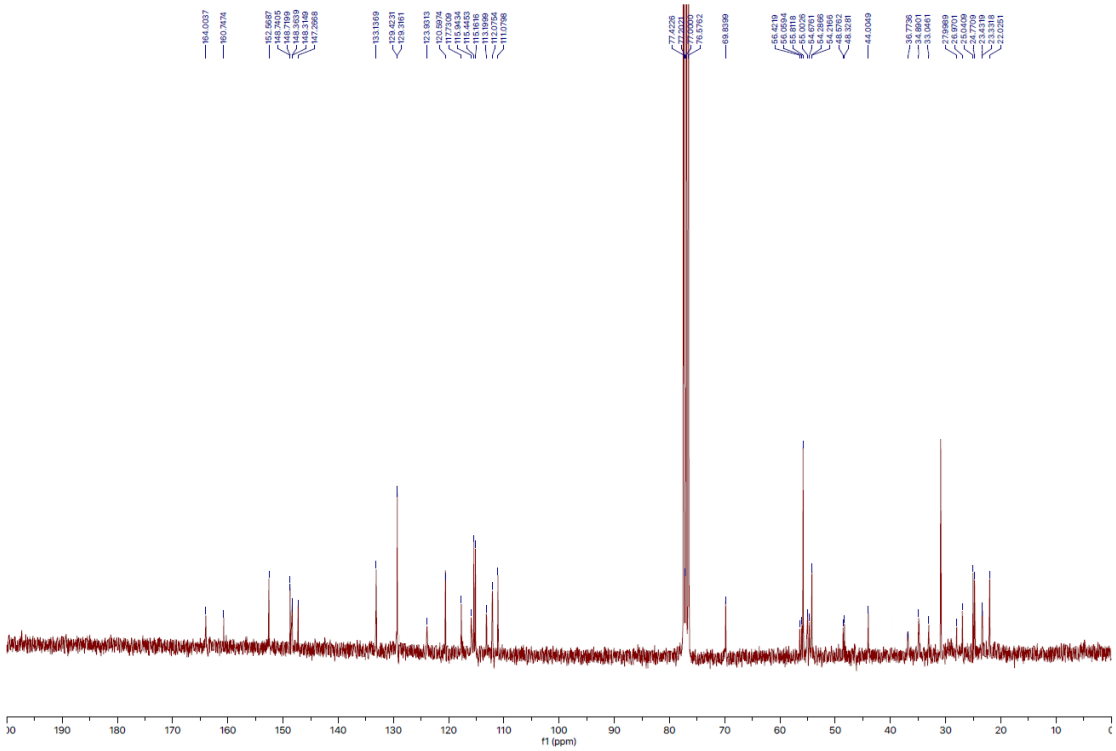
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43b)**.



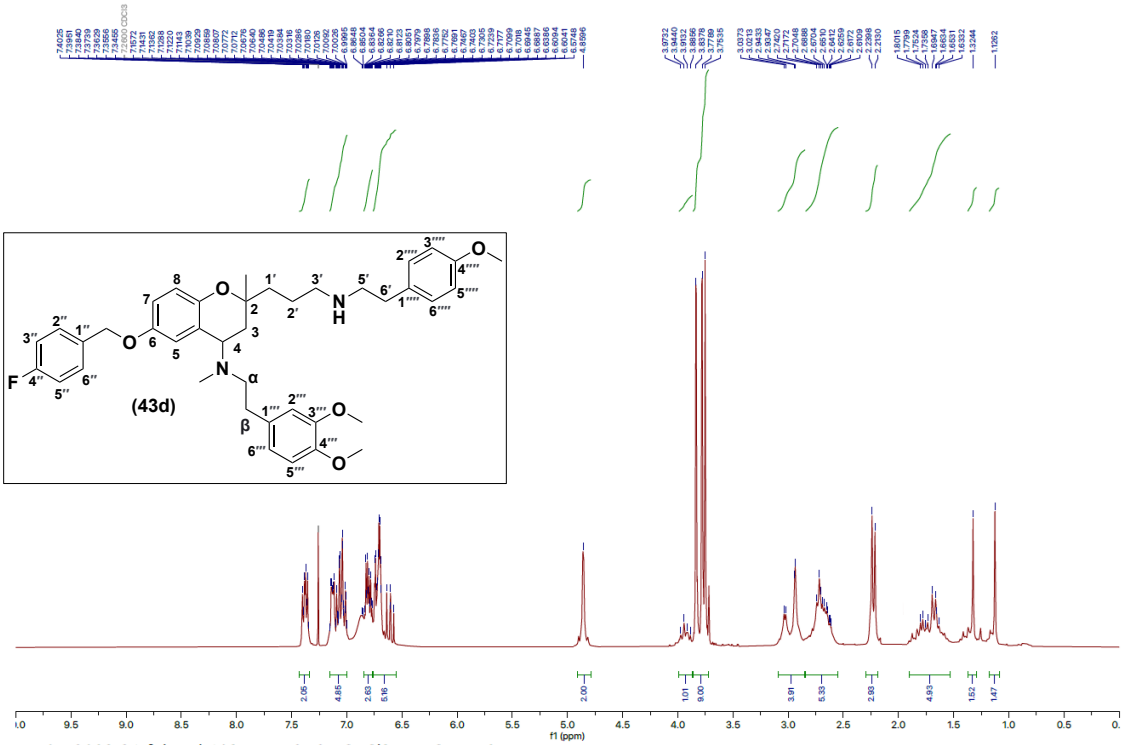
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43b)**.



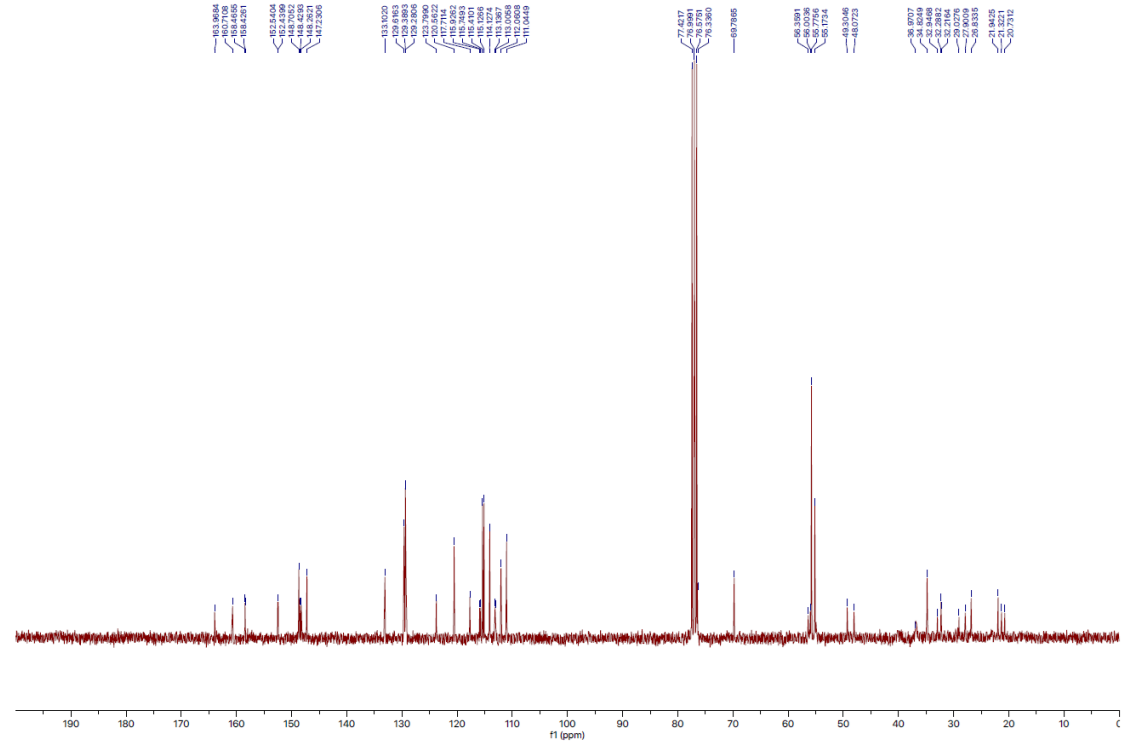
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43c)**.



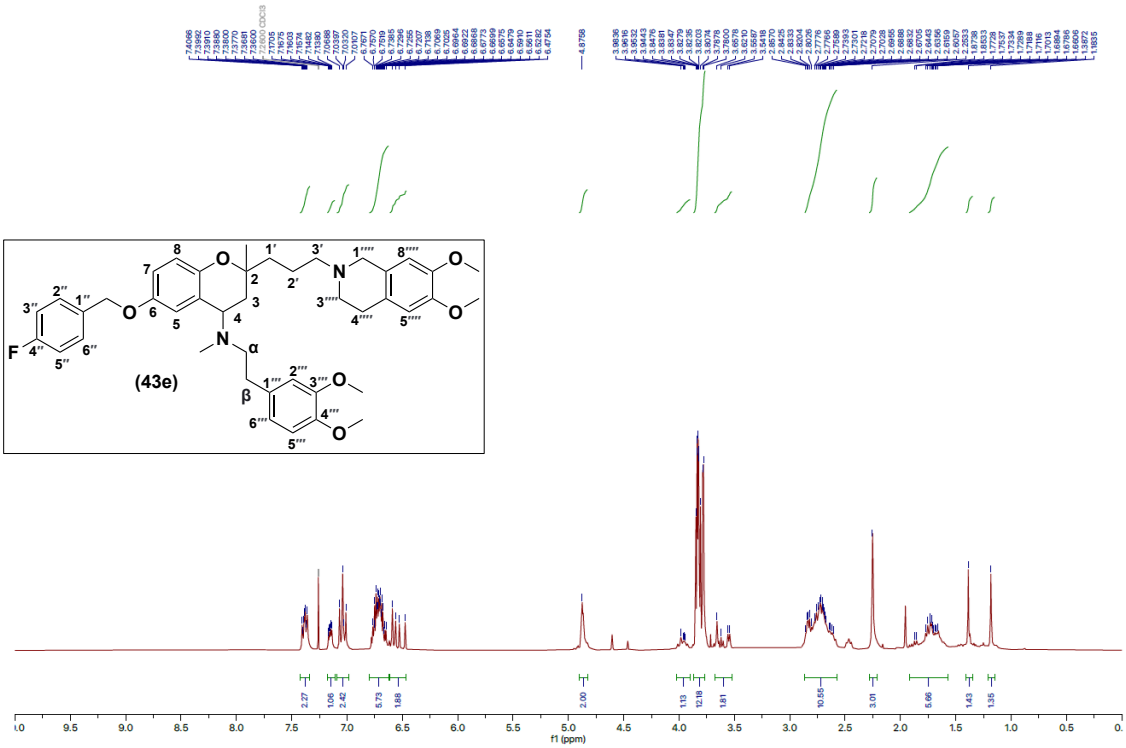
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(1-(2-aminoetil)piperidina-propanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43c)**.



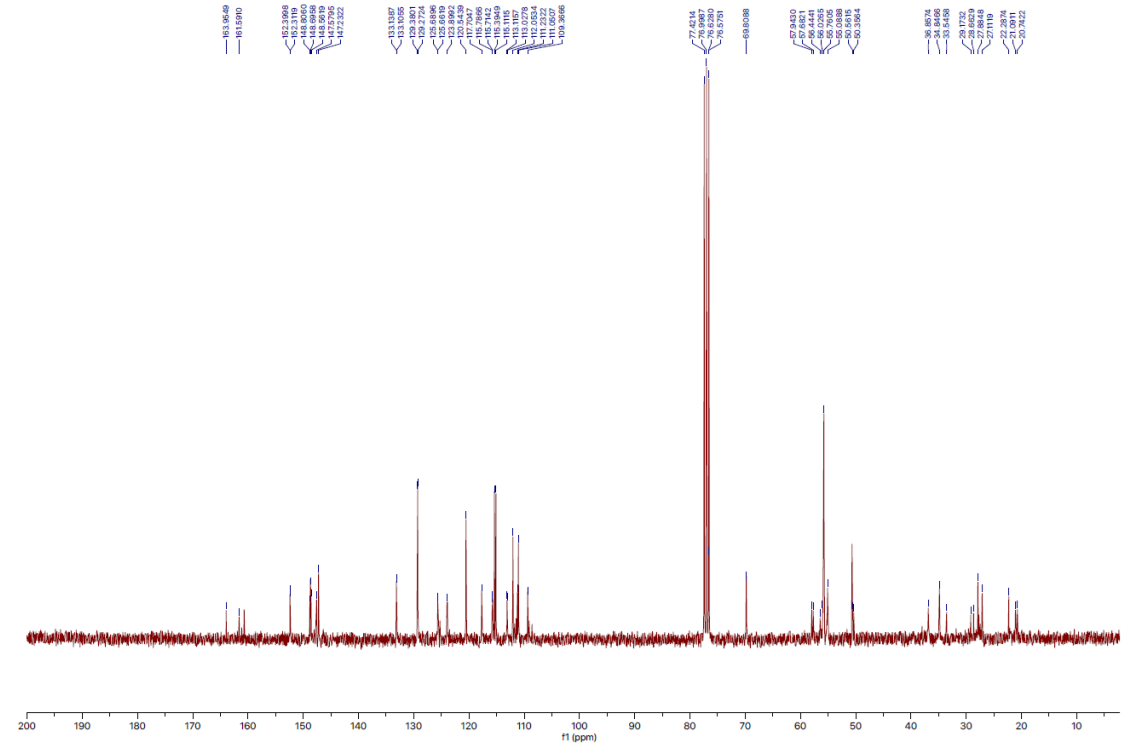
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43d)**.



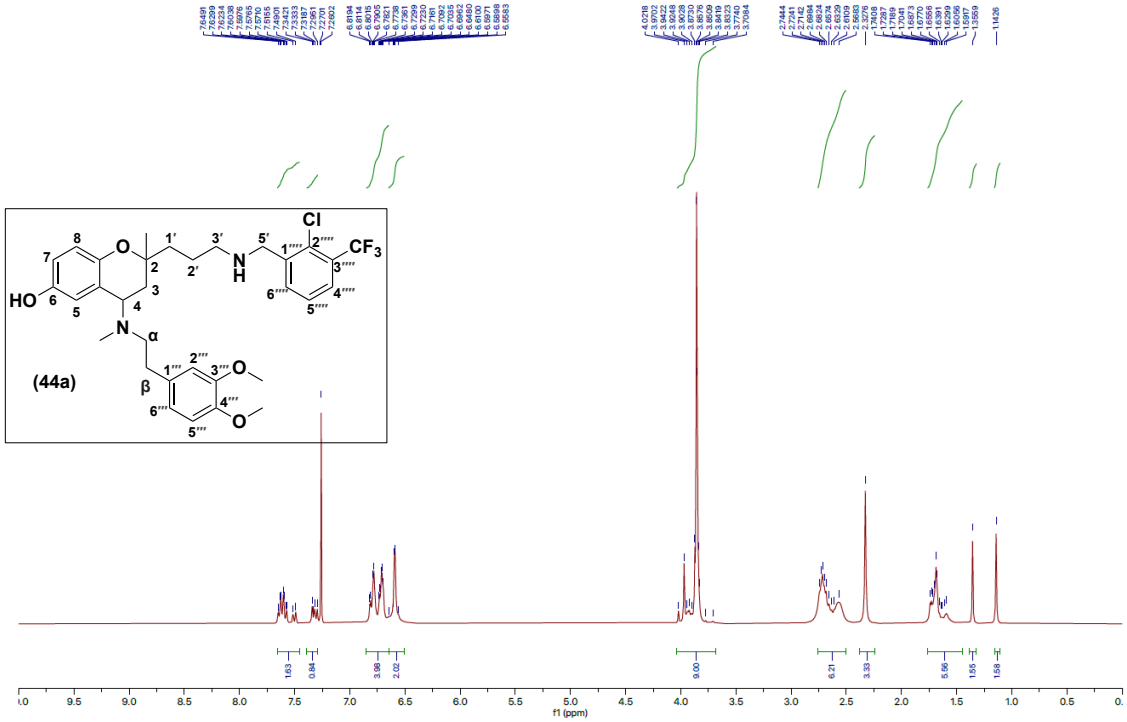
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(*p*-metoxifenetilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43d)**.



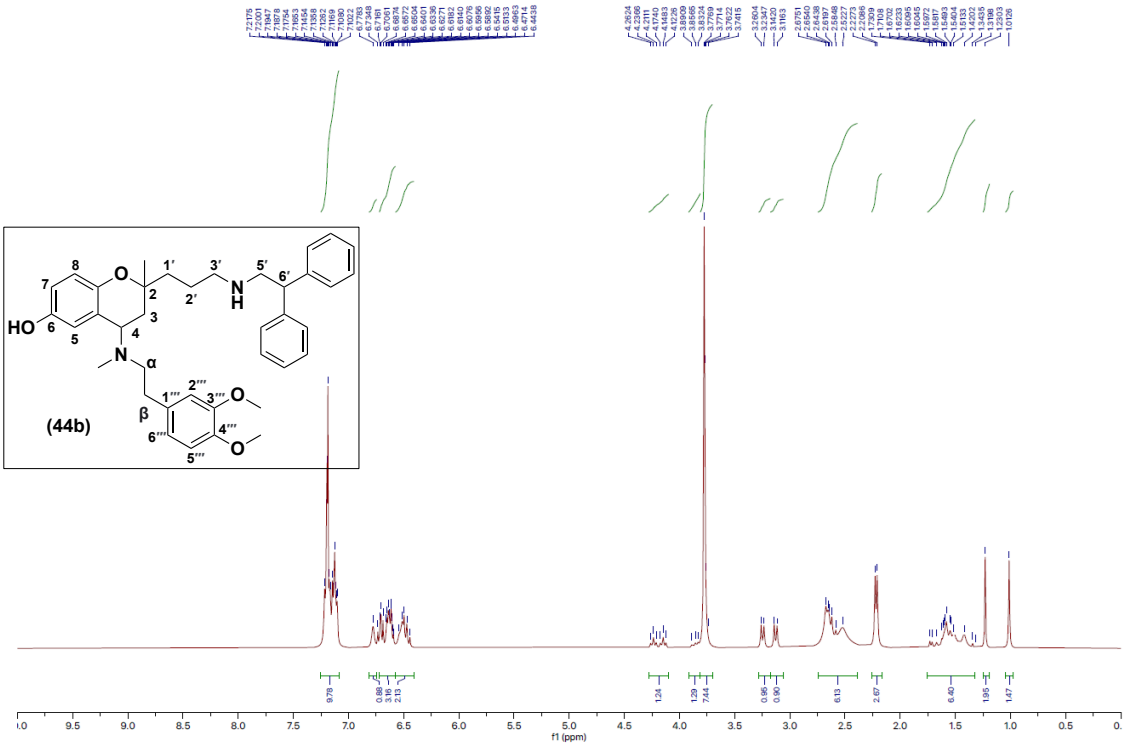
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43e)**.



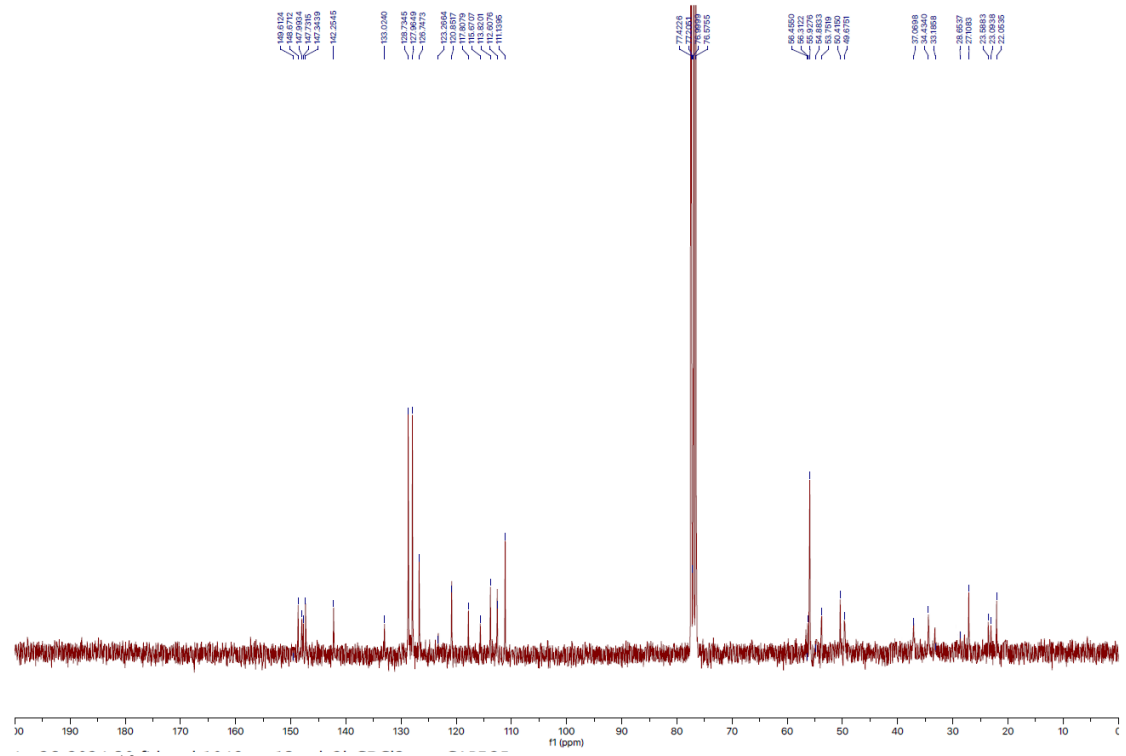
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-[*N*-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleína)-propanamina]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopirano **(43e)**.



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)-bencilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(44a)**.



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(44b)**.

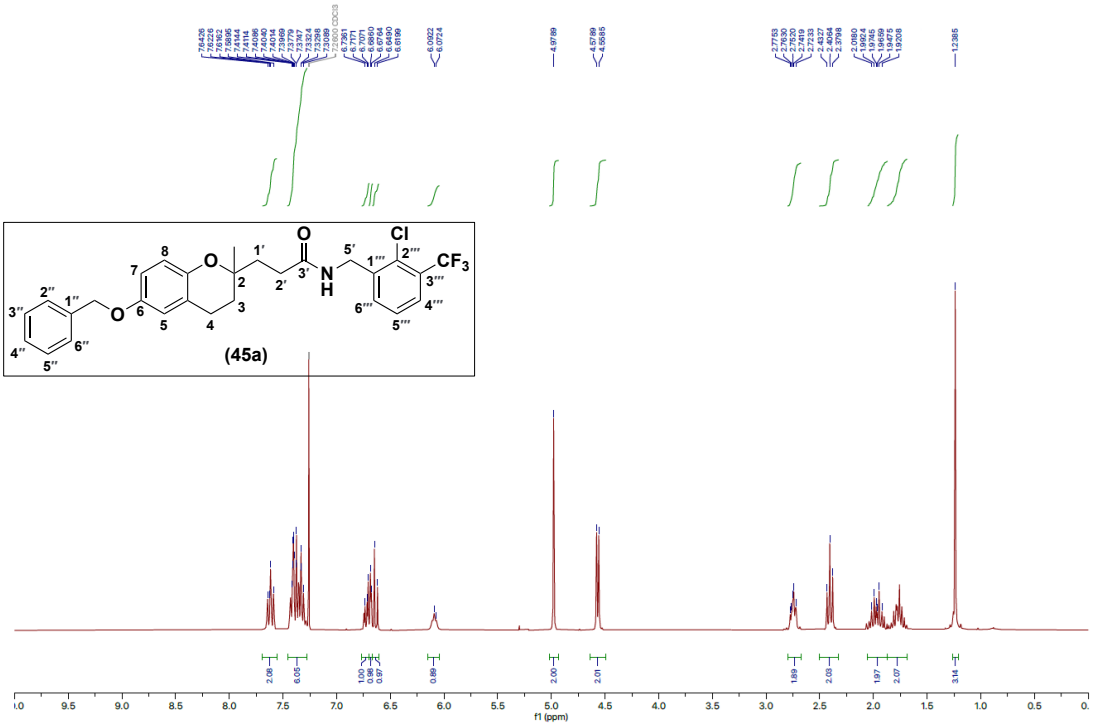


RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) 2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-4-[*N*-((3,4-dimetoxifenetil)metilamino)]-2-metilbenzopiran-6-ol **(44b)**.

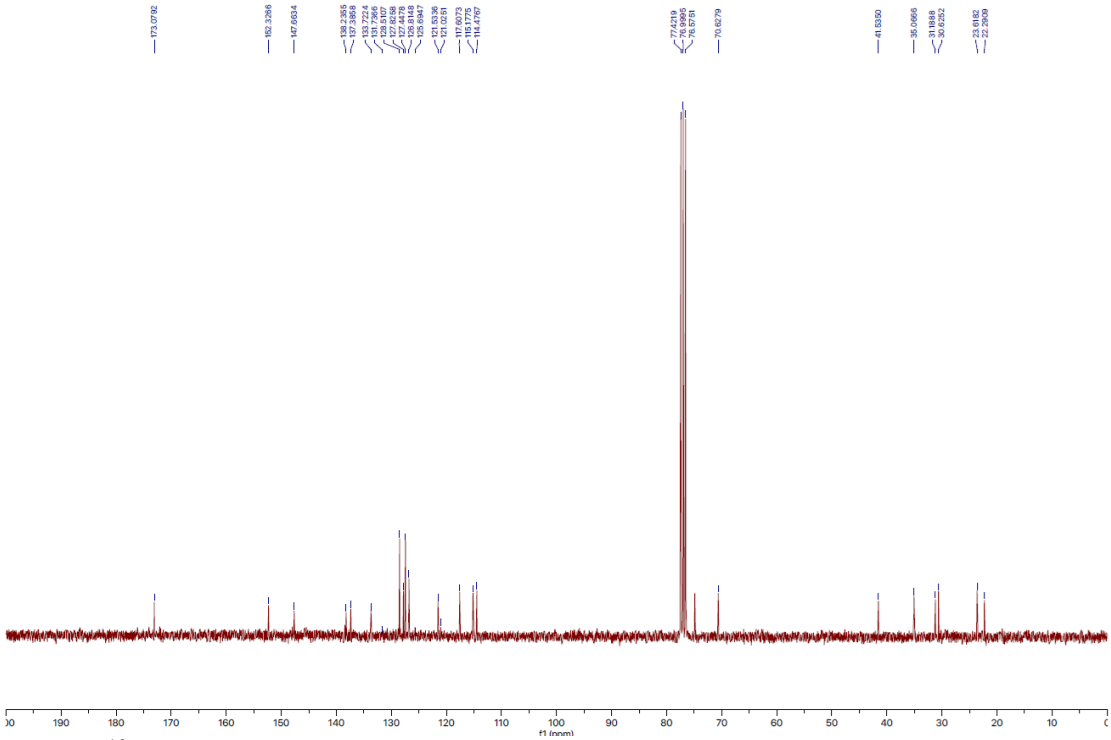
Anexo III: Espectros de benzopiranos y quinoleínas con actividad antitumoral

Espectros de RMN para los compuestos sintetizados

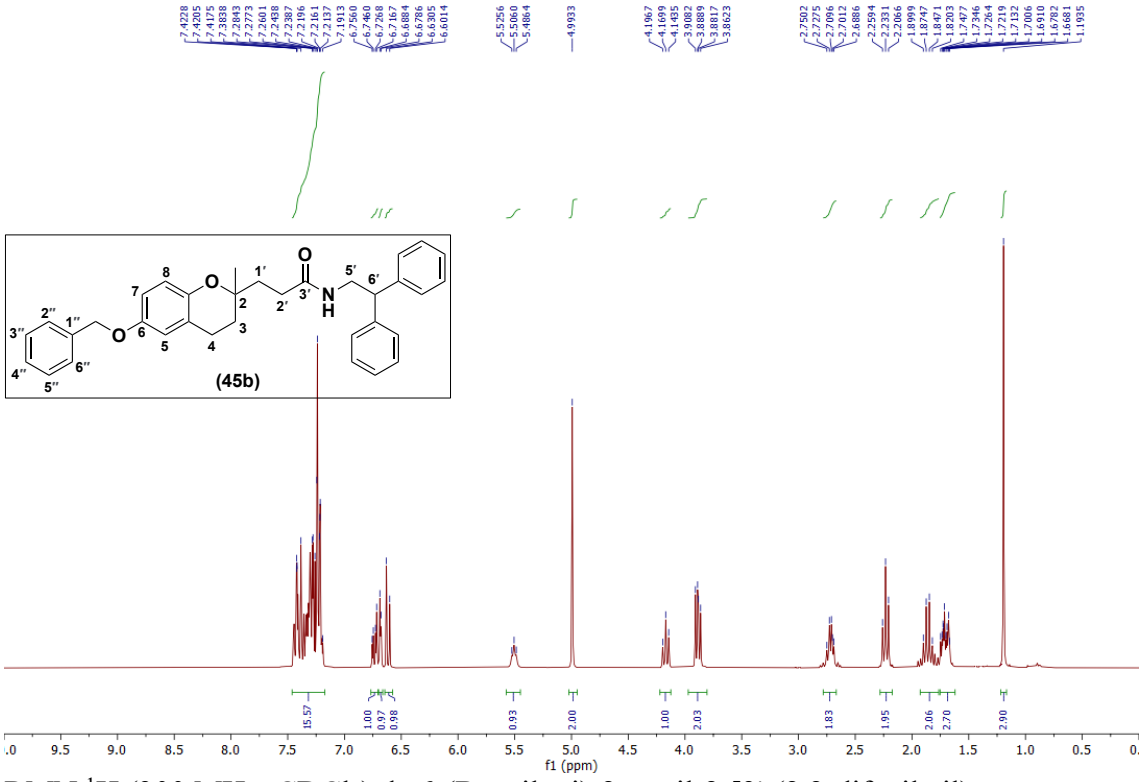
6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45a**)	270
6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)-propanamida]-dihidrobenzopirano (**45b**)	271
6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(*p*-metoxifenetil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45c**)	272
6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45d**)	273
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46a**)	274
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)-propanamida]-dihidrobenzopirano (**46b**)	275
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(*p*-metoxifenetil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46c**)	276
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46d**)	277
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49a**)	278
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2,2-difeniletilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49b**)	279
6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2,2-difeniletil-*p*-metilbencenosulfonamida)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**50b**)	280
6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)benciletanamina)]-2-metil-quinoleína (**56a**)	280
6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**	281
6-(Benciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)bencilpropanamina)]-quinoleína (**57a**)	284
6-(Benciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-quinoleína (**57b**)	285
6-(Benciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)bencil)-*N*-(*p*-metilbencenosulfonamida)]-2-propilquinoleína (**58a**)	285



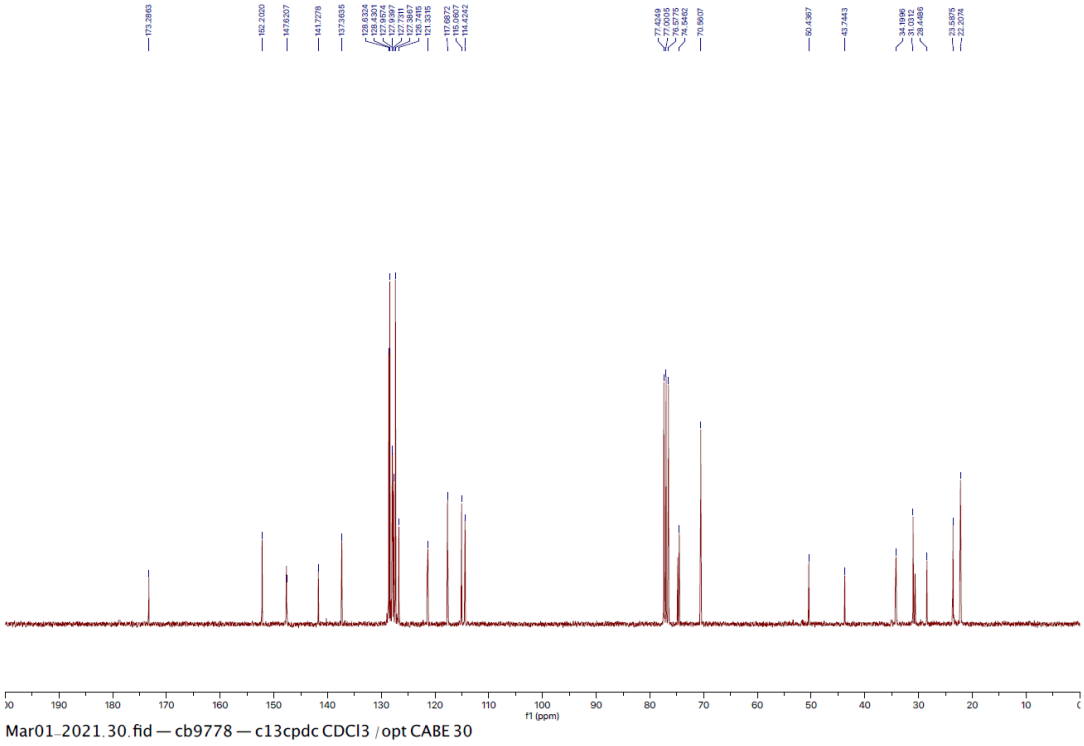
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45a**)



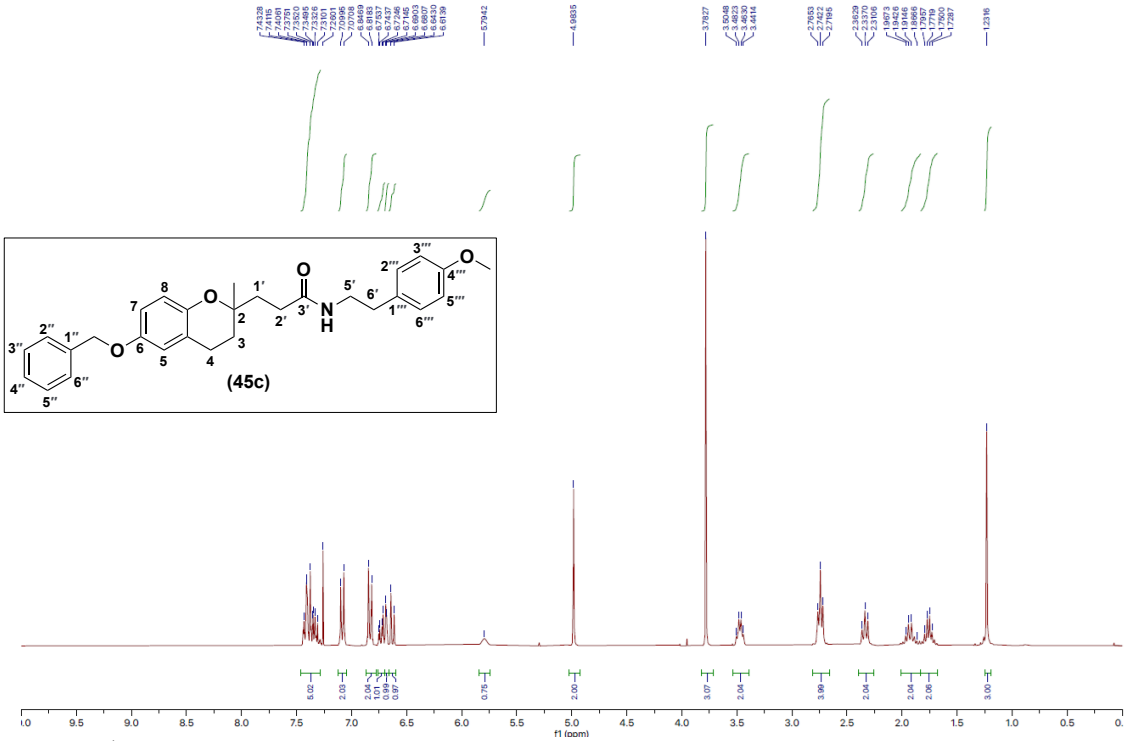
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45a**)



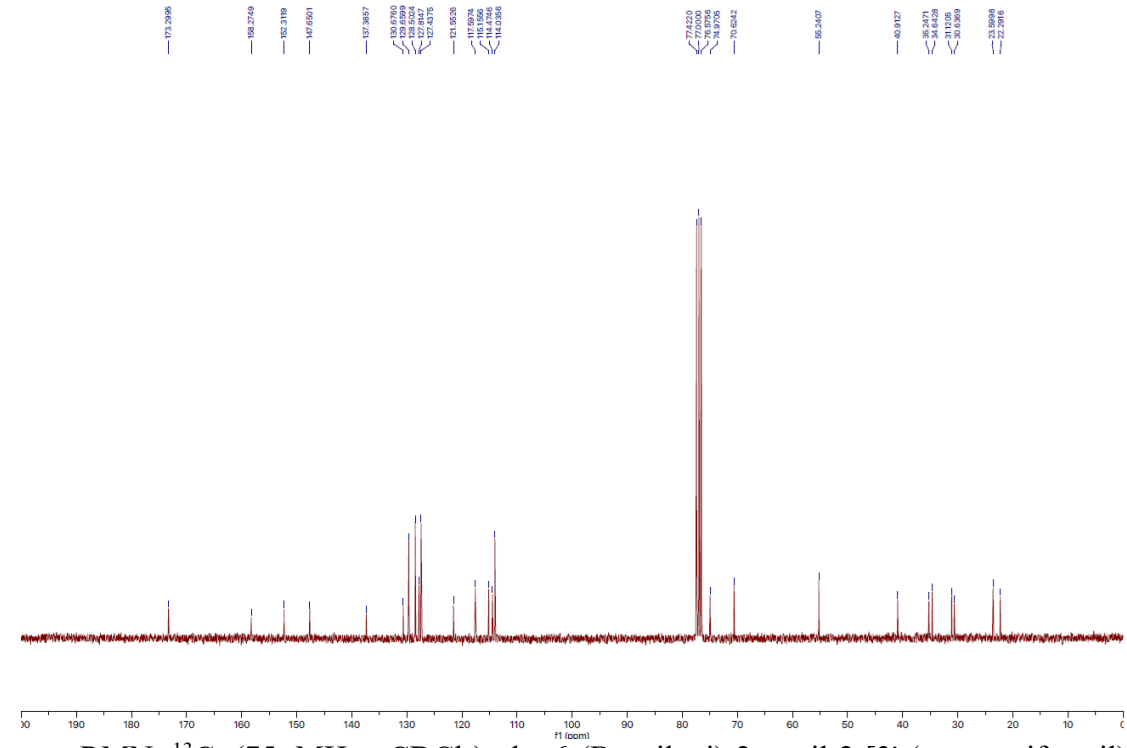
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)-propanamida]-dihidrobenzopirano (**45b**)



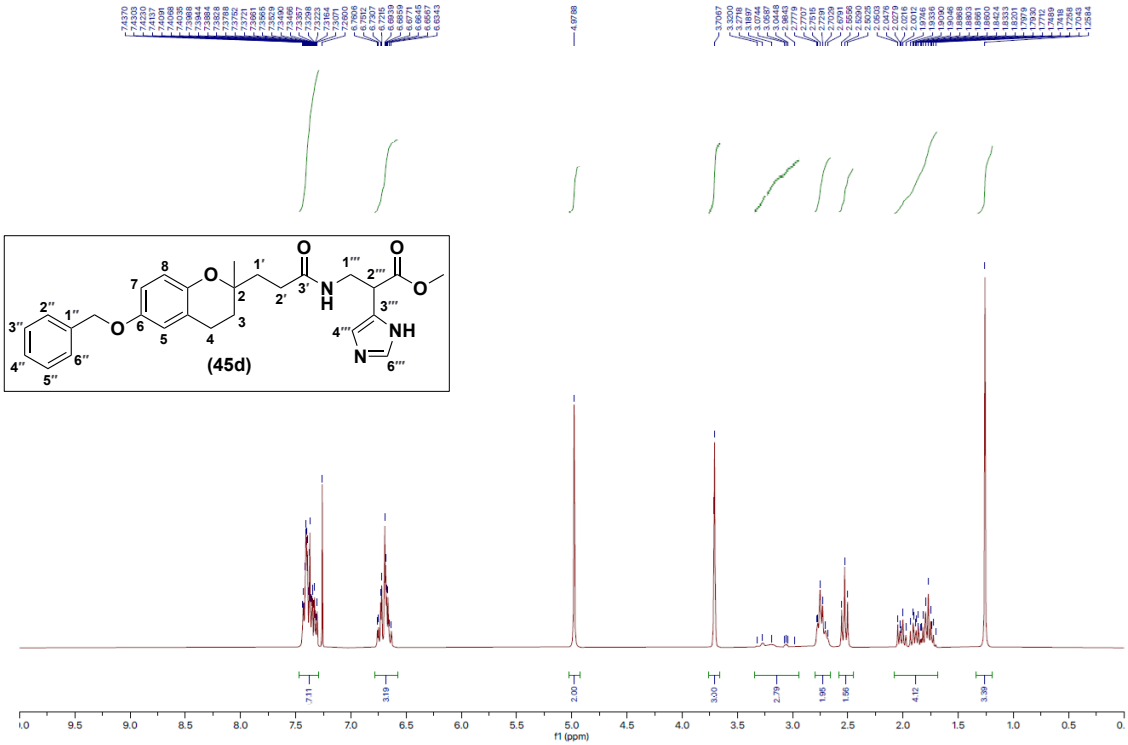
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)-propanamida]-dihidrobenzopirano (**45b**)



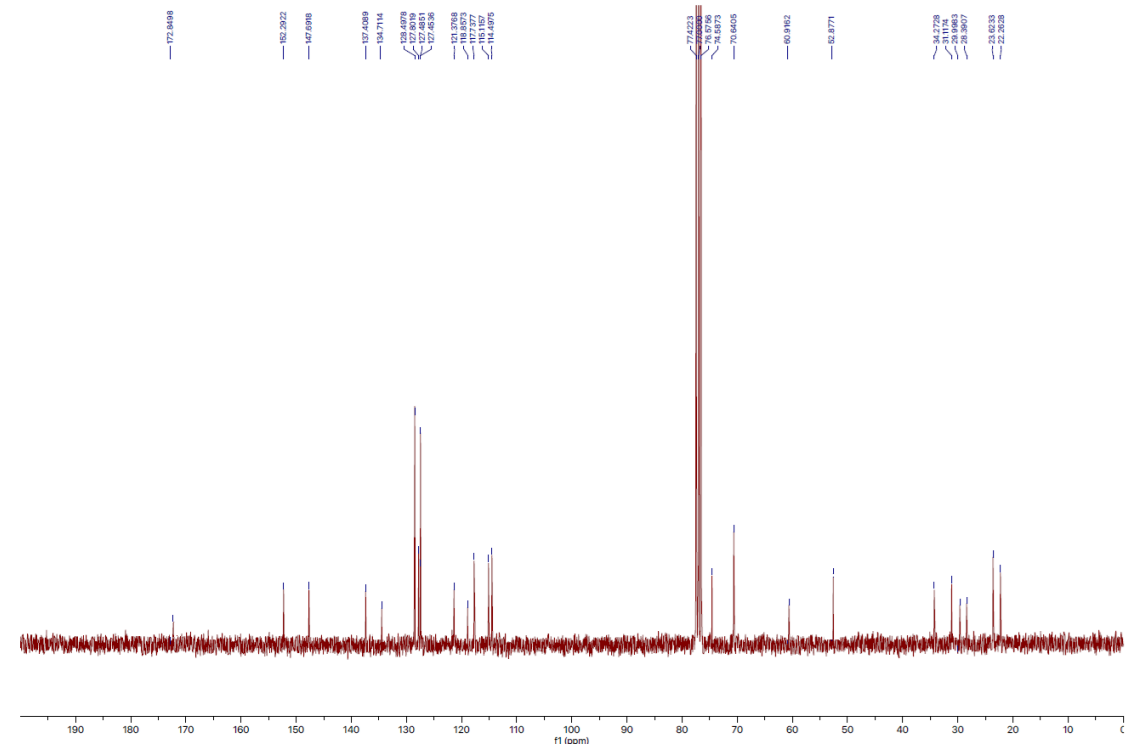
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(*p*-metoxifenetil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45c**)



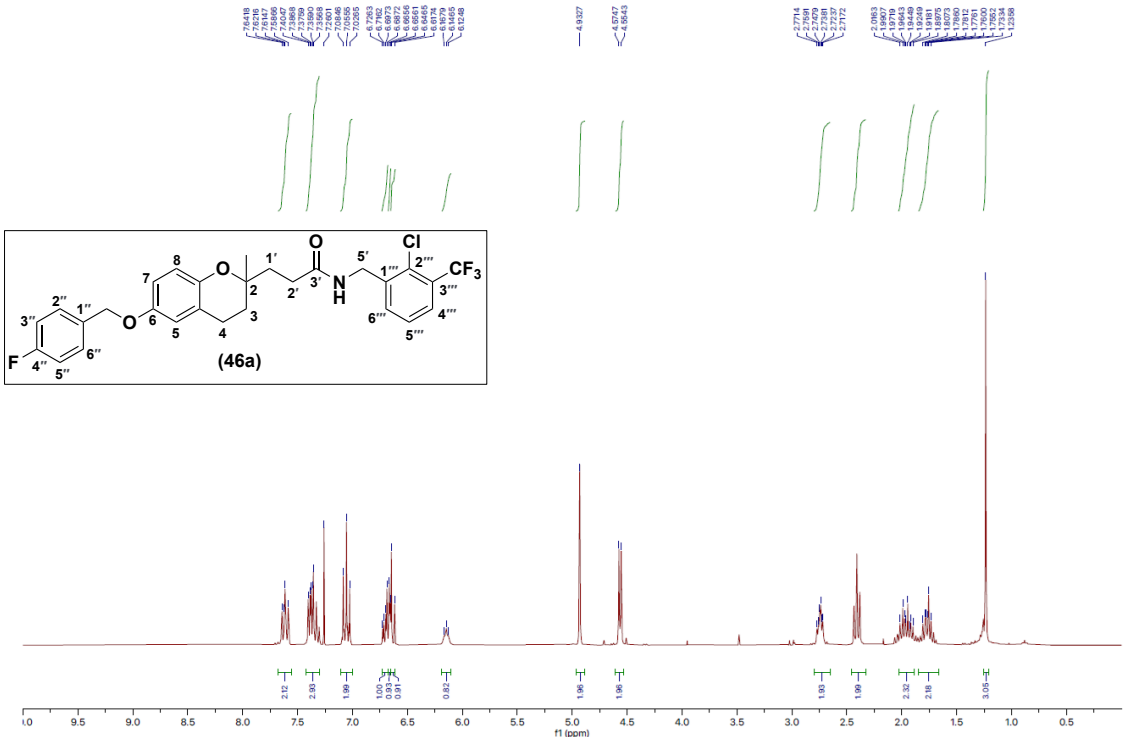
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(*p*-metoxifenetil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45c**)



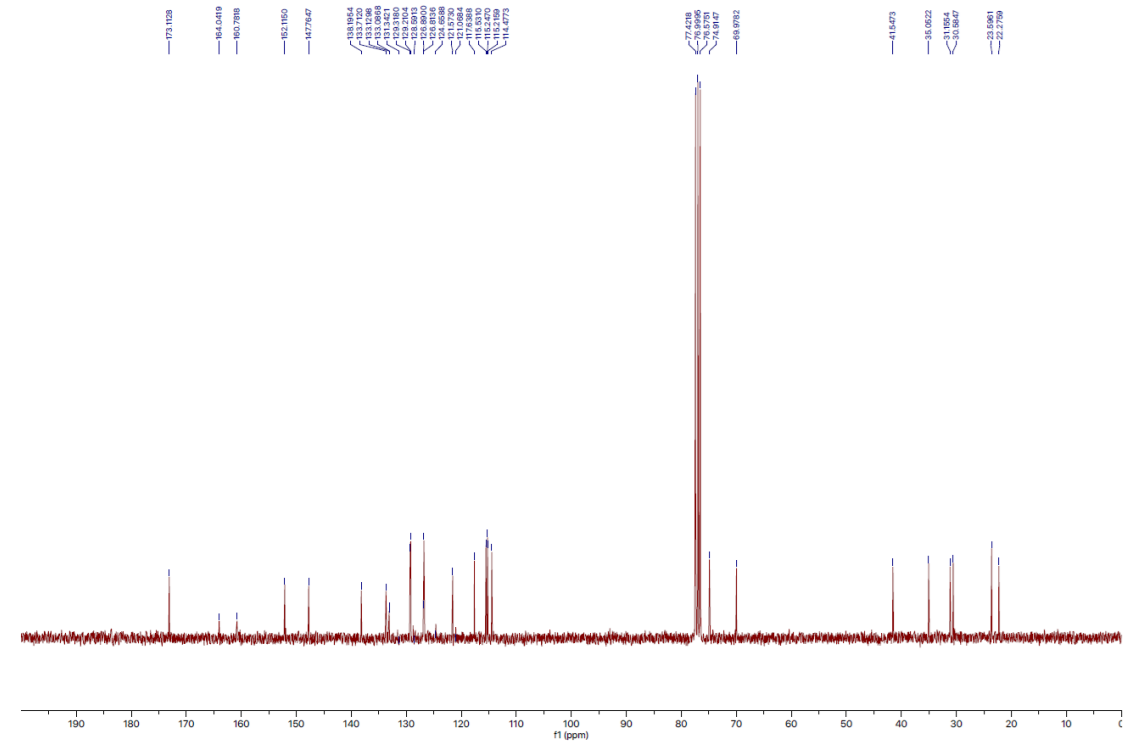
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45d**)



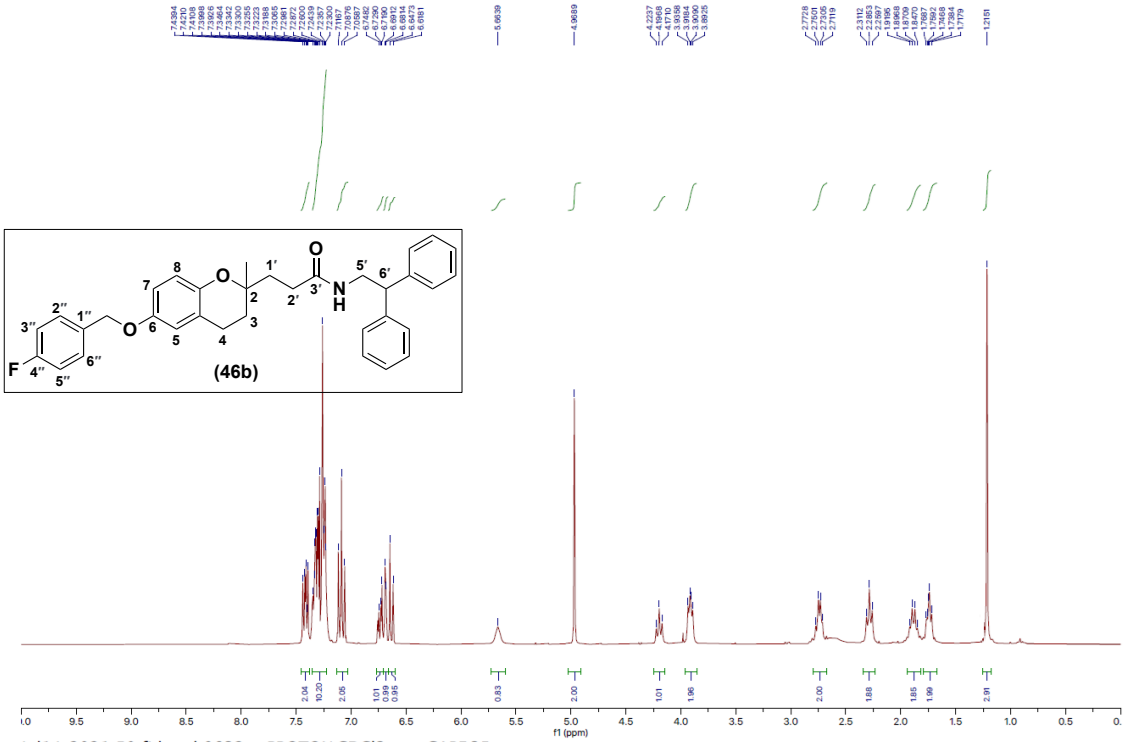
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**45d**)



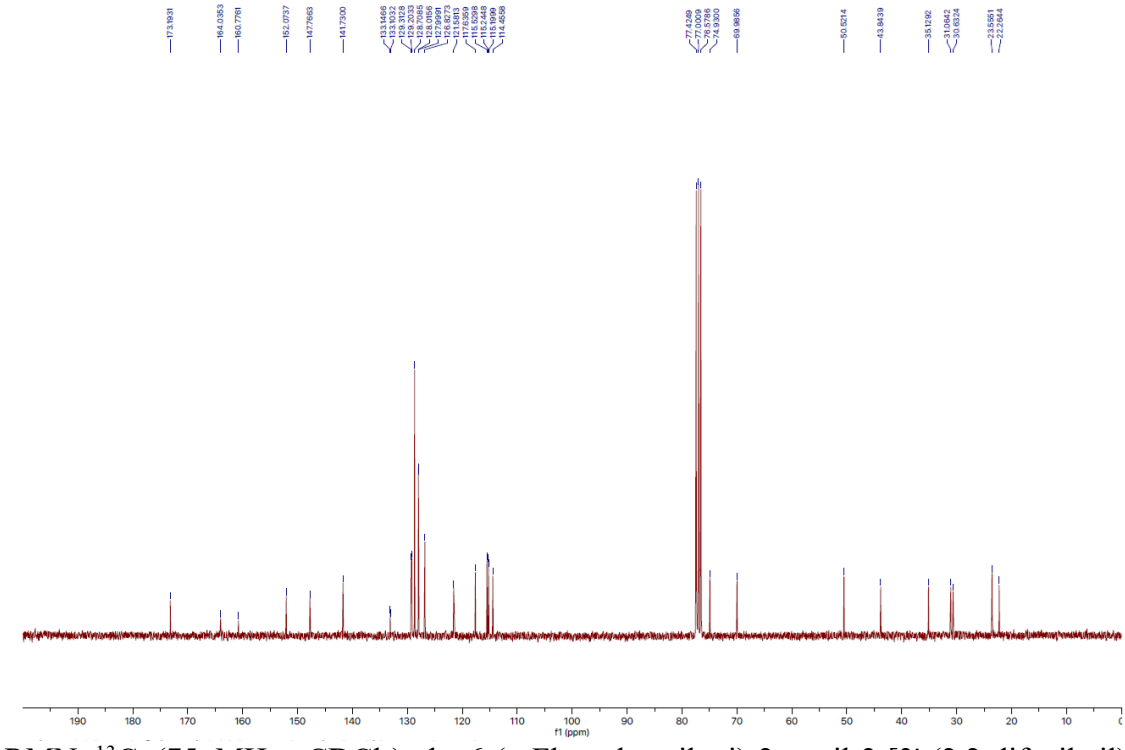
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46a**)



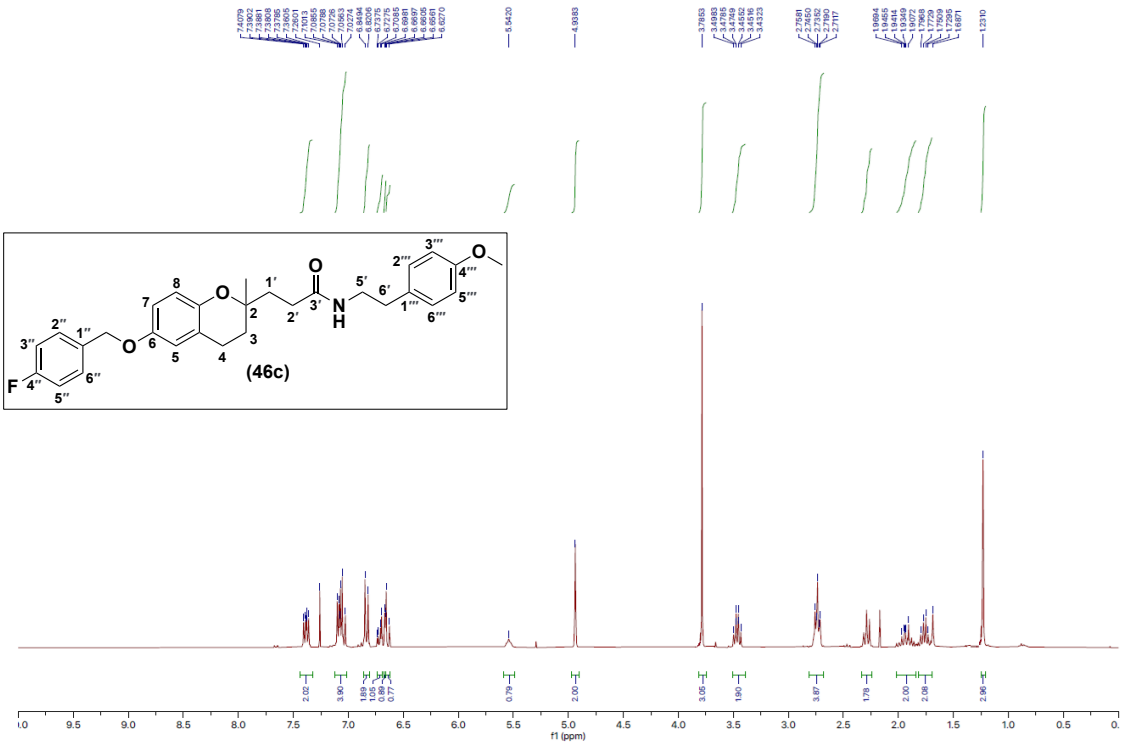
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46a**)



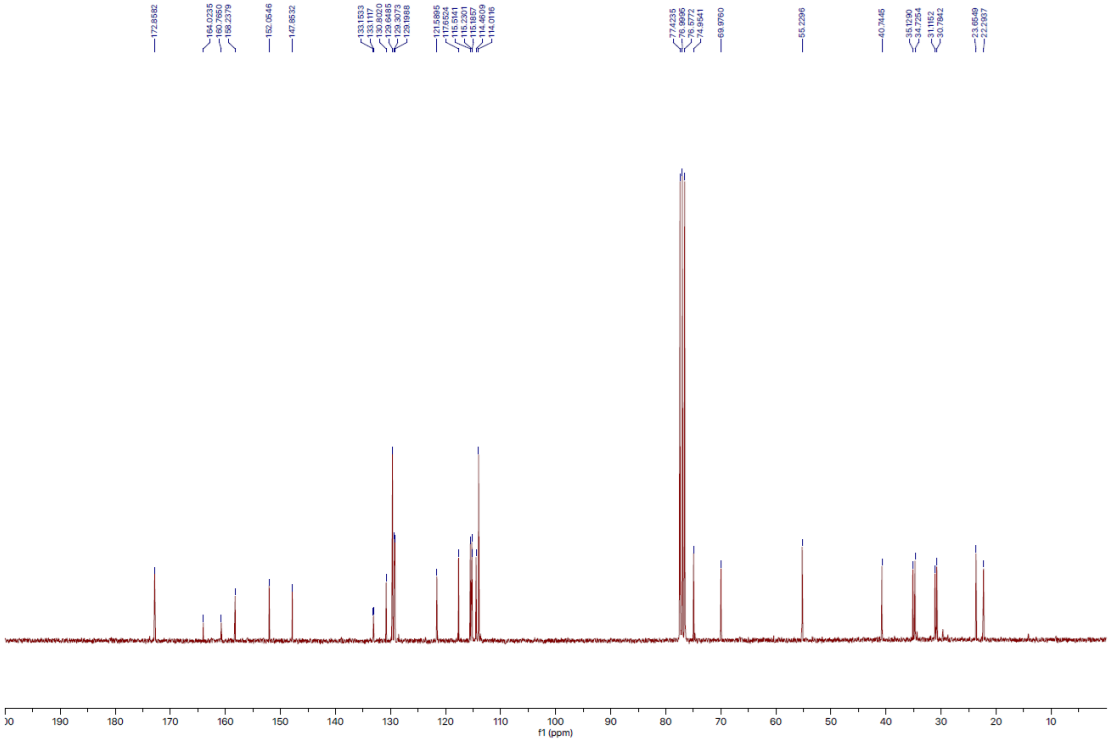
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)-propanamida]-dihidrobenzopirano (**46b**)



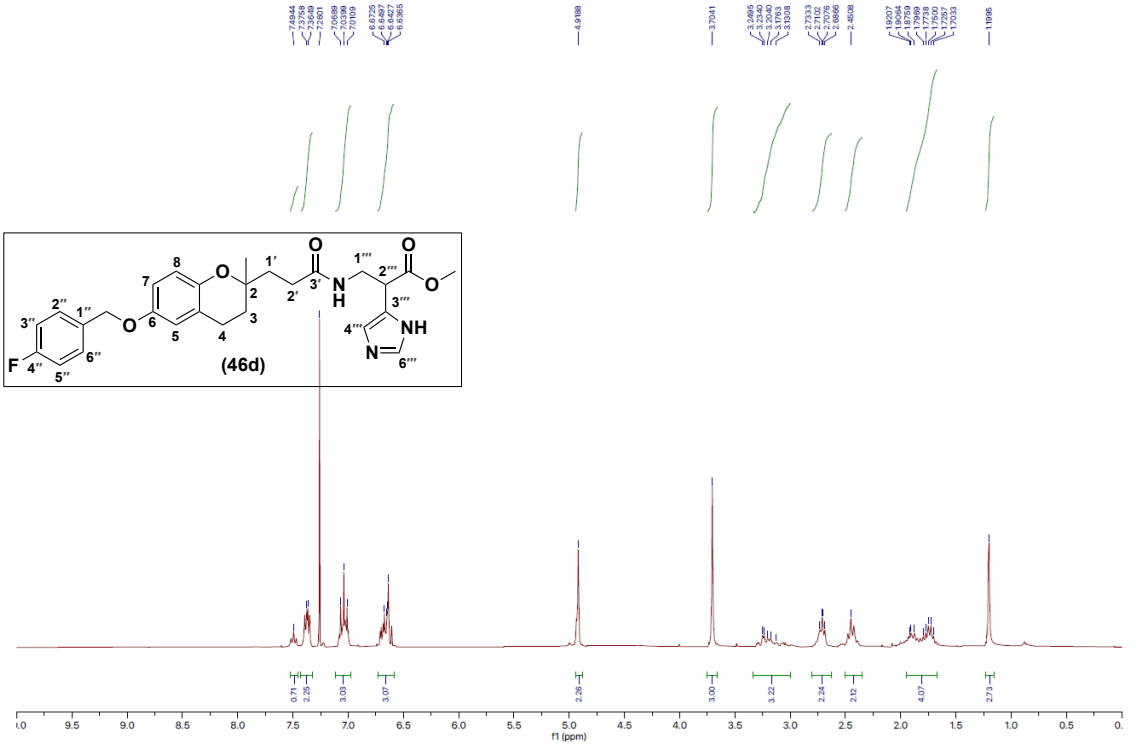
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(2,2-difeniletil)-propanamida]-dihidrobenzopirano (**46b**)



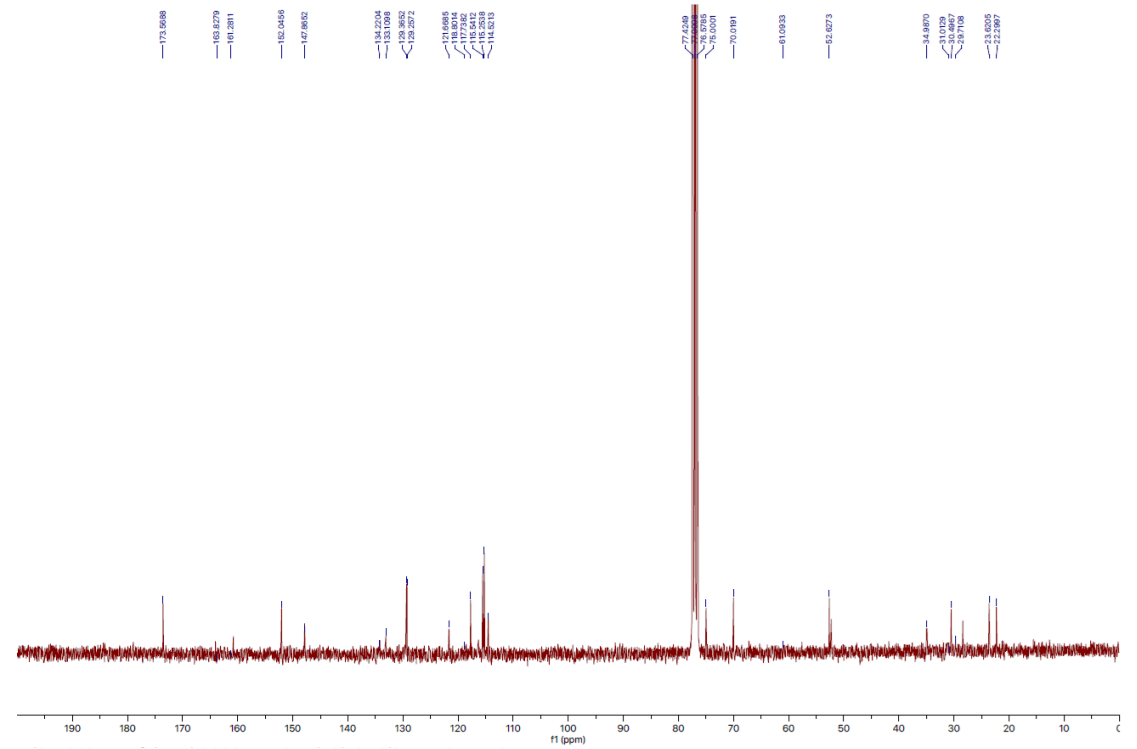
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(*p*-metoxifenetil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46c**)



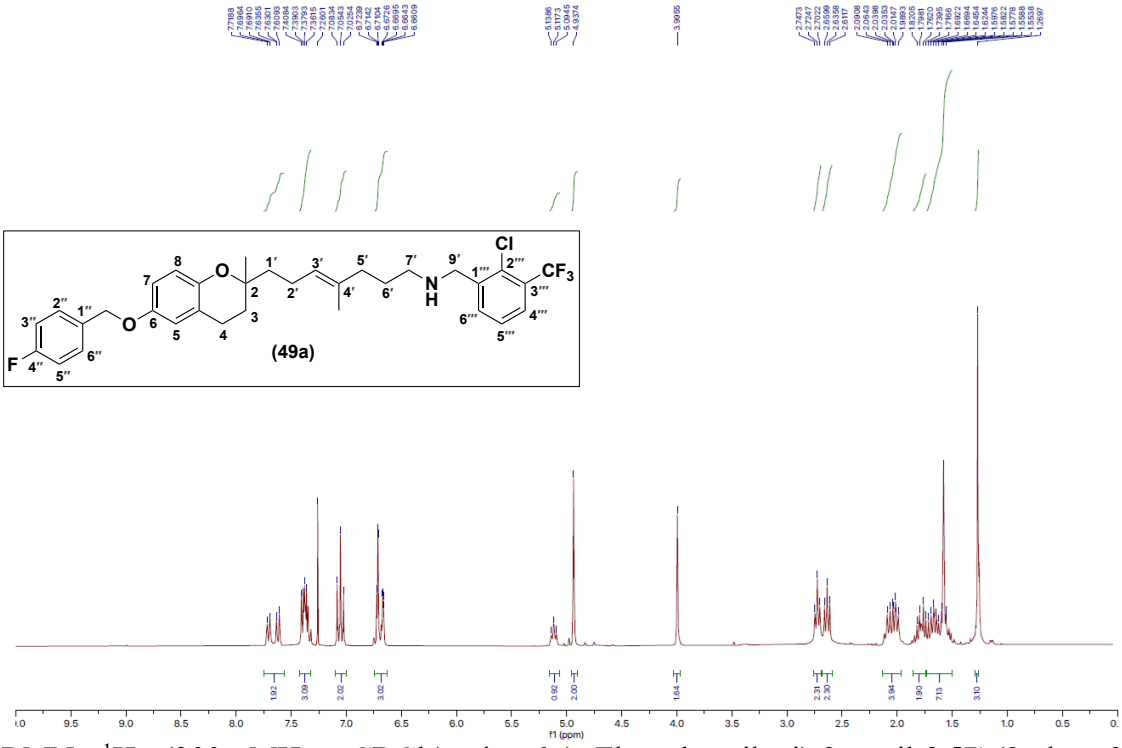
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(*p*-metoxifenetil)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46c**)



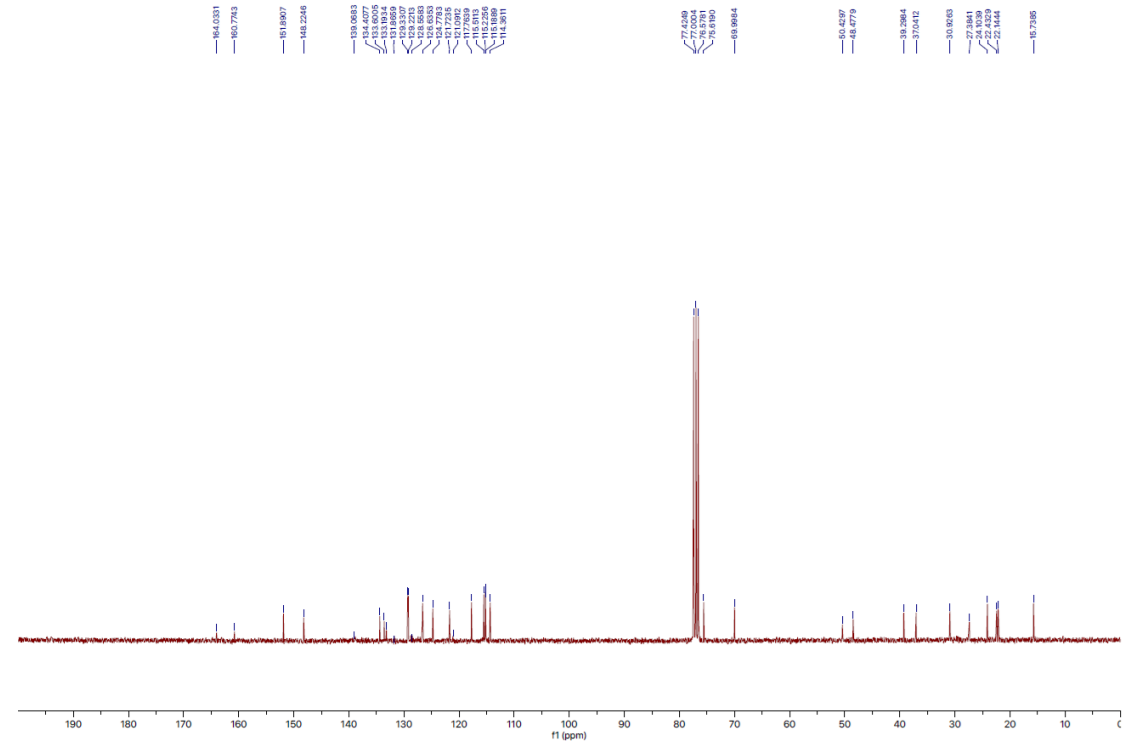
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46d**)



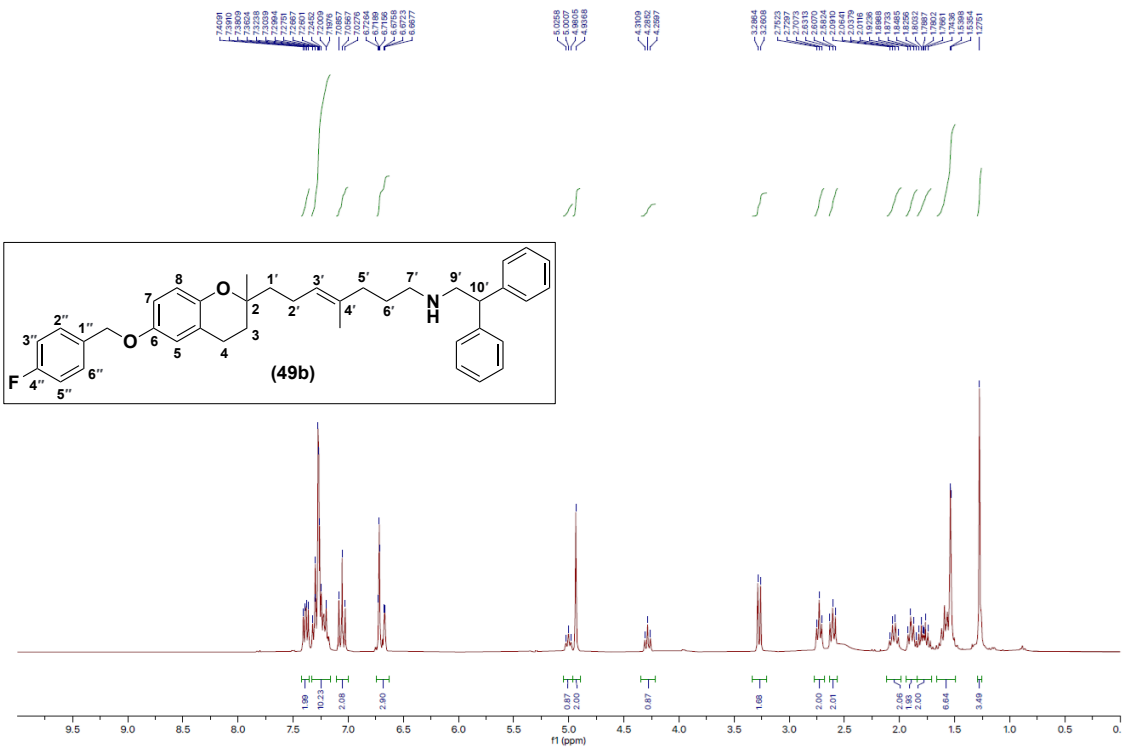
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[3'-(metilhistidinato)-propanamida)]-dihidrobenzopirano (**46d**)



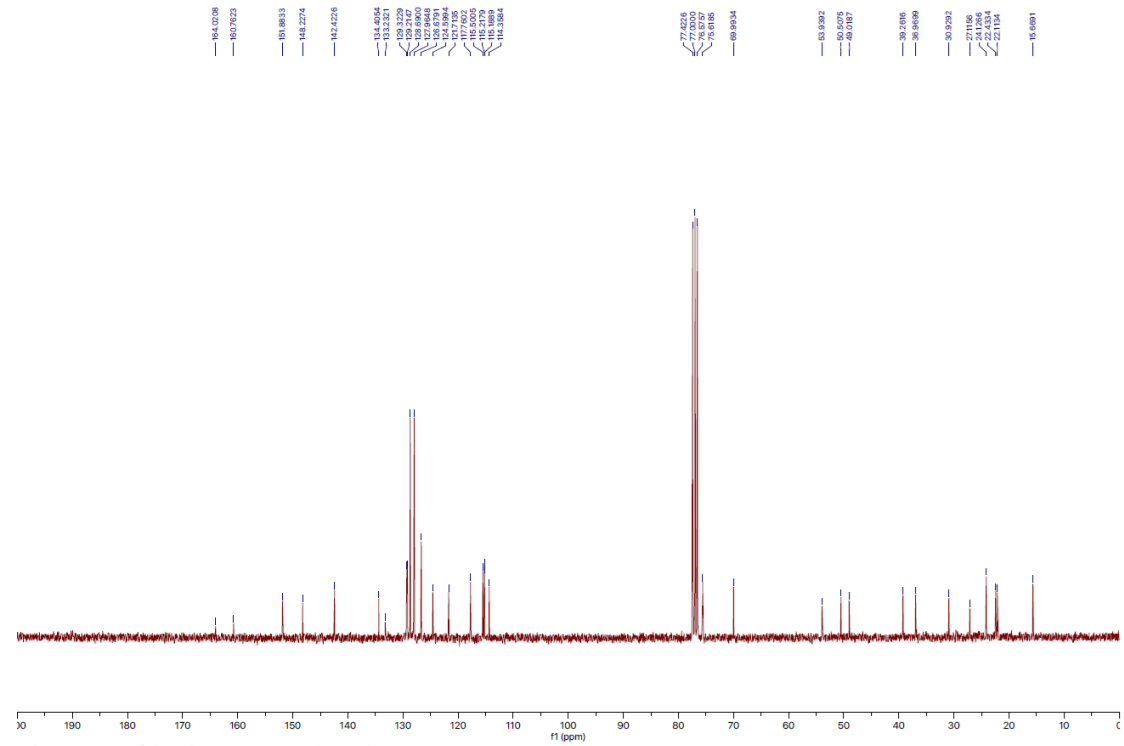
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49a**)



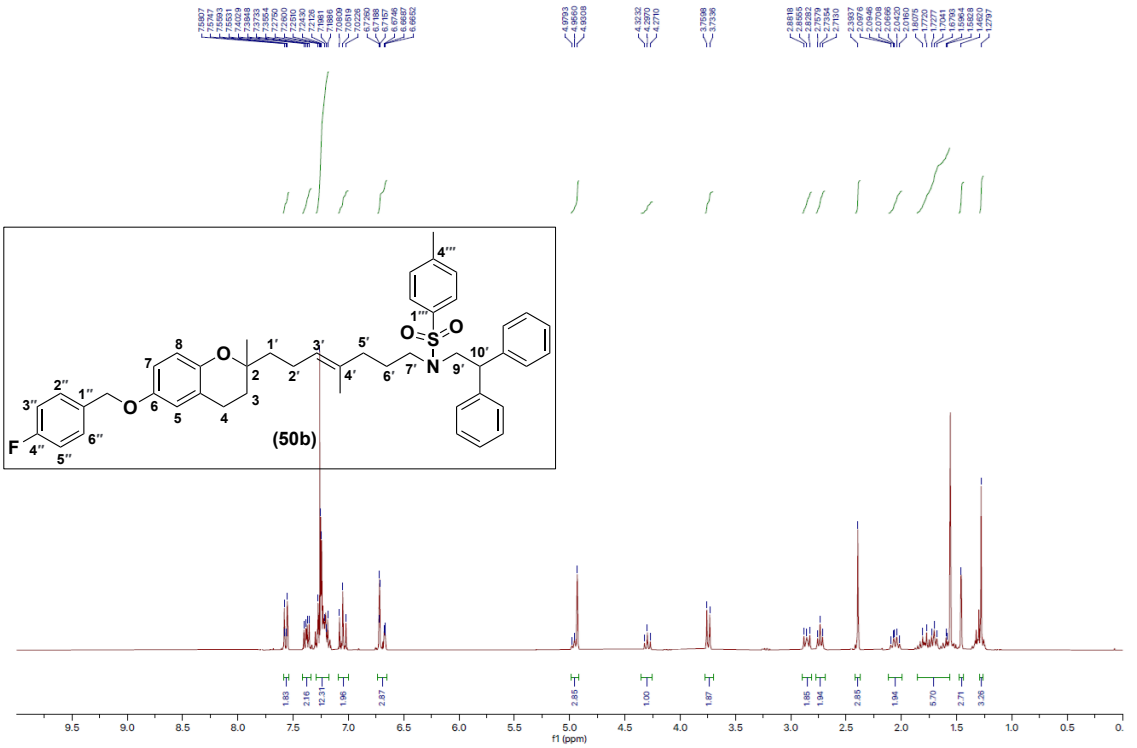
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2-cloro-3-(trifluorometil)bencilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49a**)



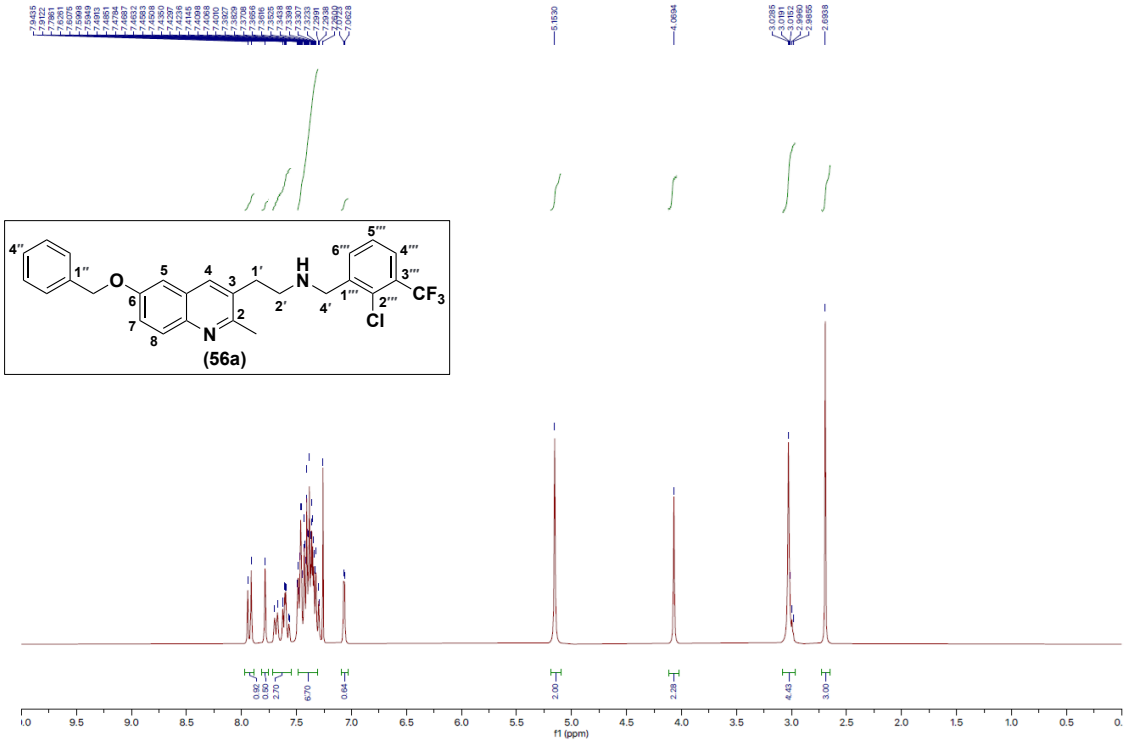
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2,2-difeniletilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49b**)



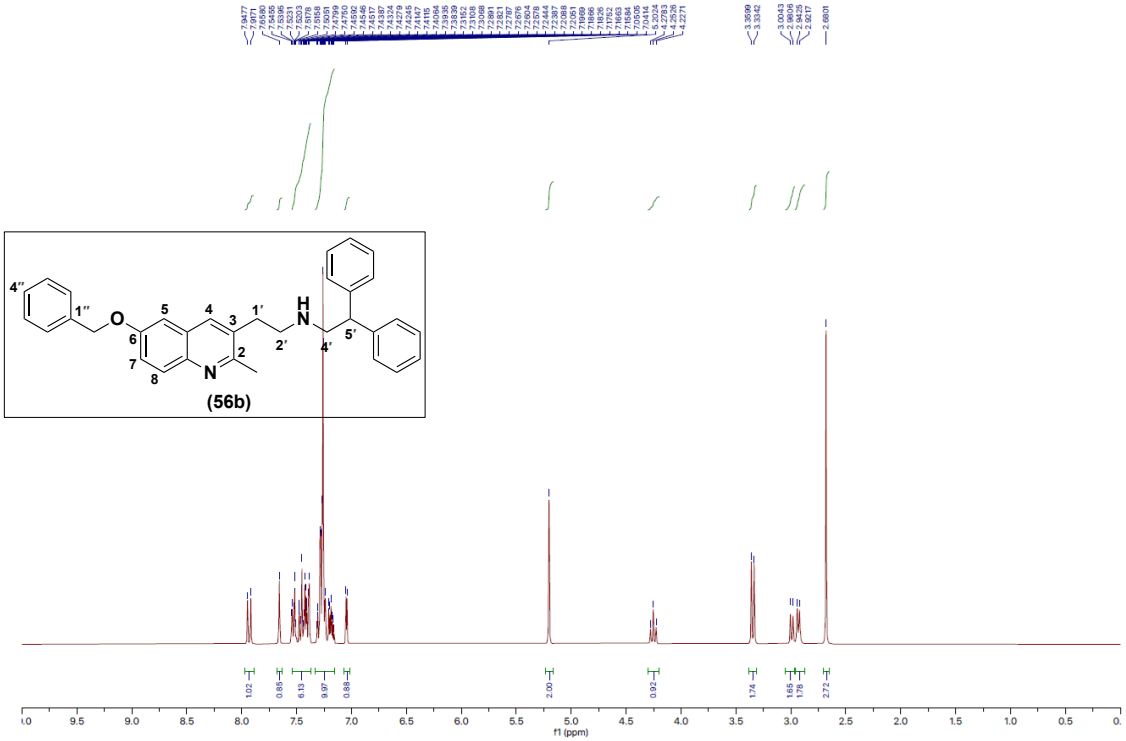
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2,2-difeniletilamina)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**49b**)



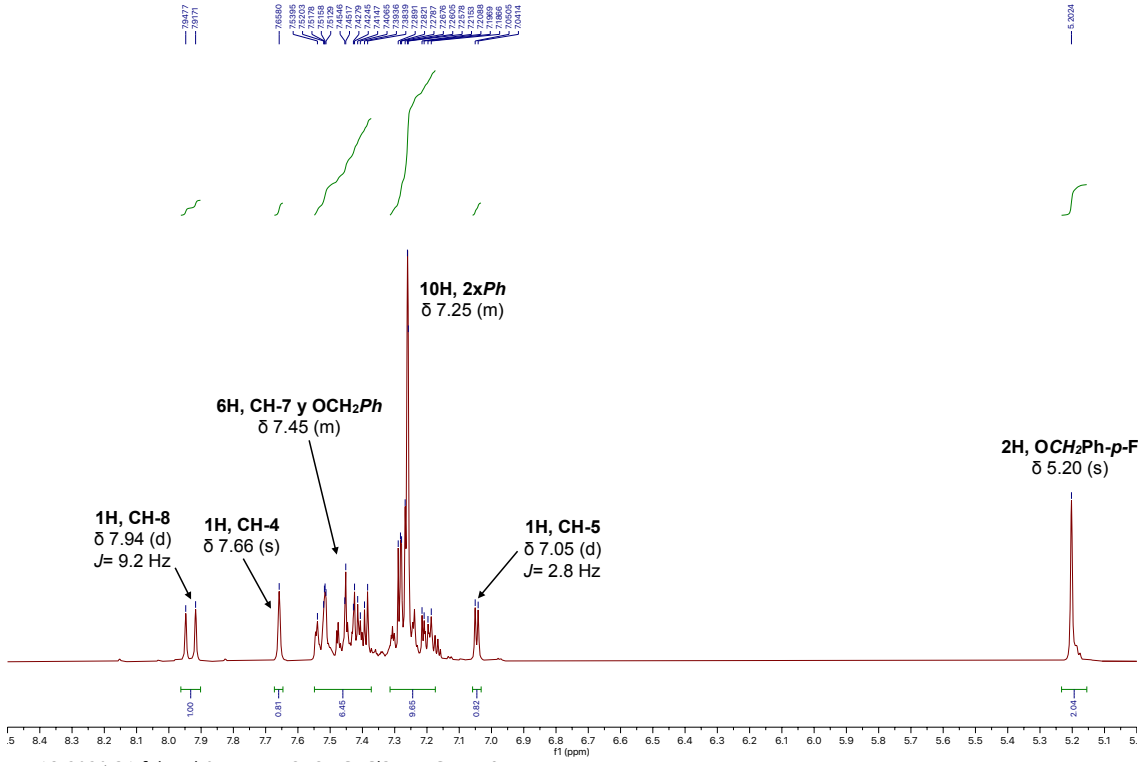
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(*p*-Fluorobenciloxi)-2-metil-2-[7'-(2,2-difeniletil-*p*-metilbencenosulfonamida)-4-(metil-hept-4-enal)]-dihidrobenzopirano (**50b**)



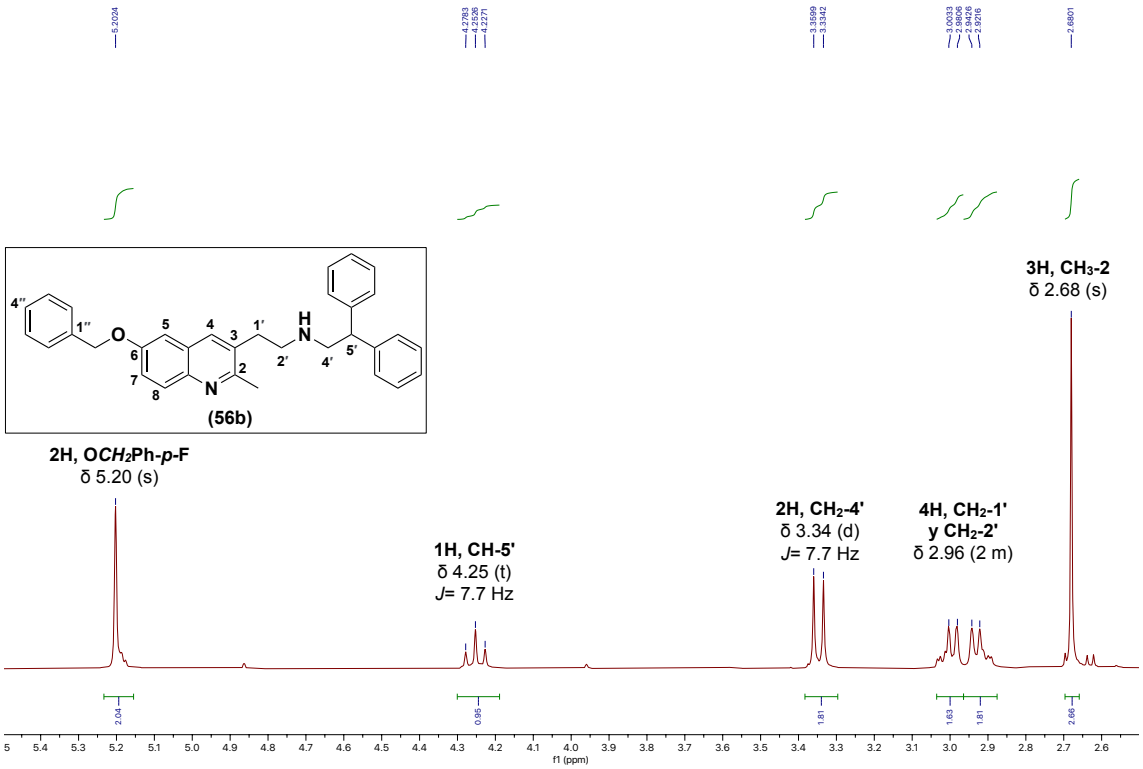
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)bencil-etanamina)]-2-metilquinoleína (**56a**)



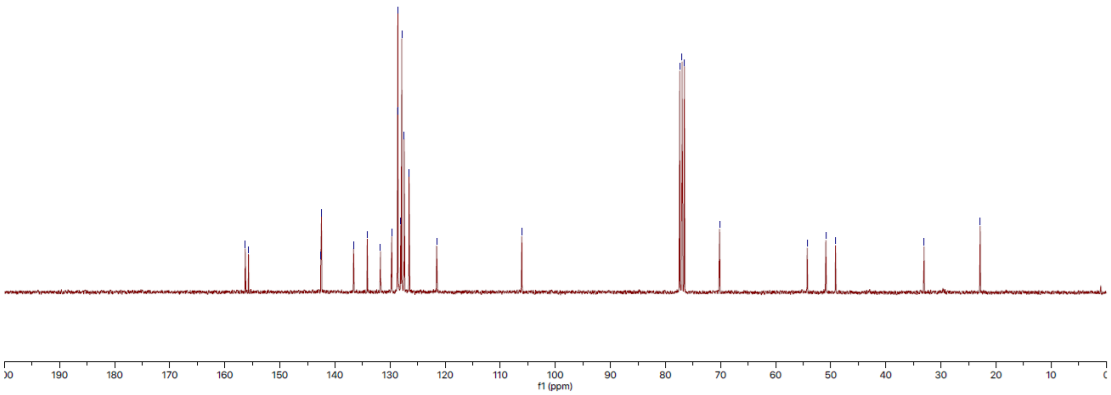
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**



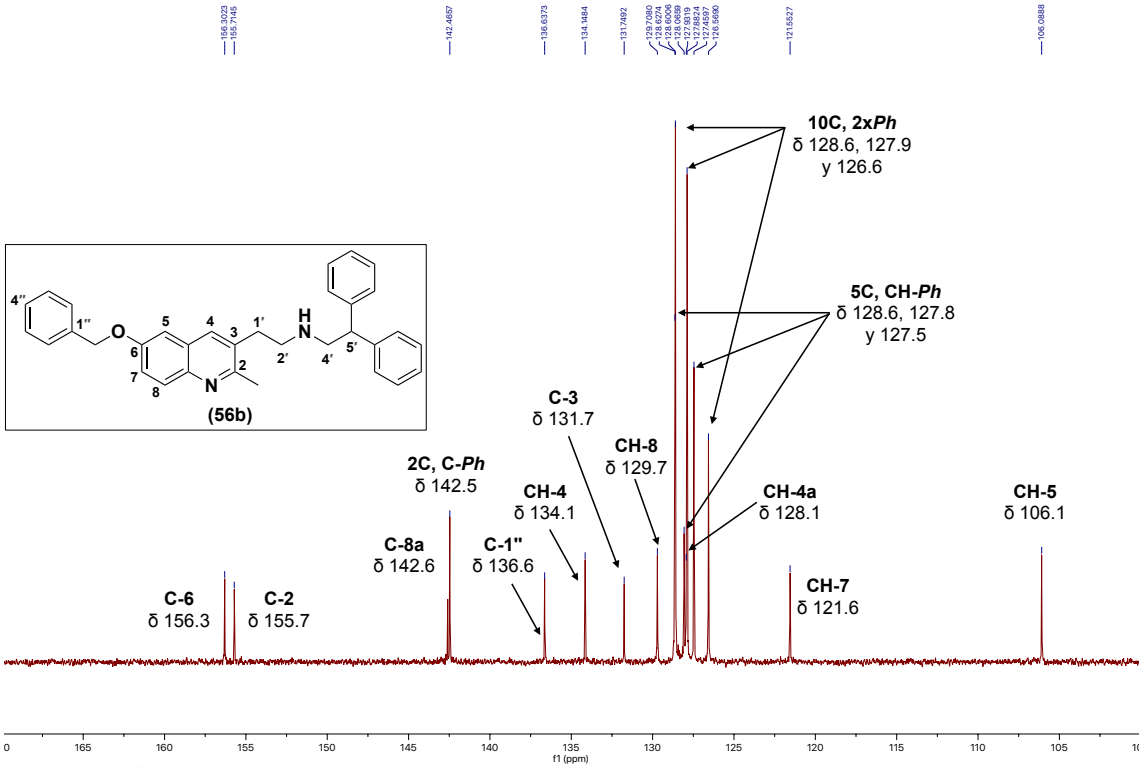
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**



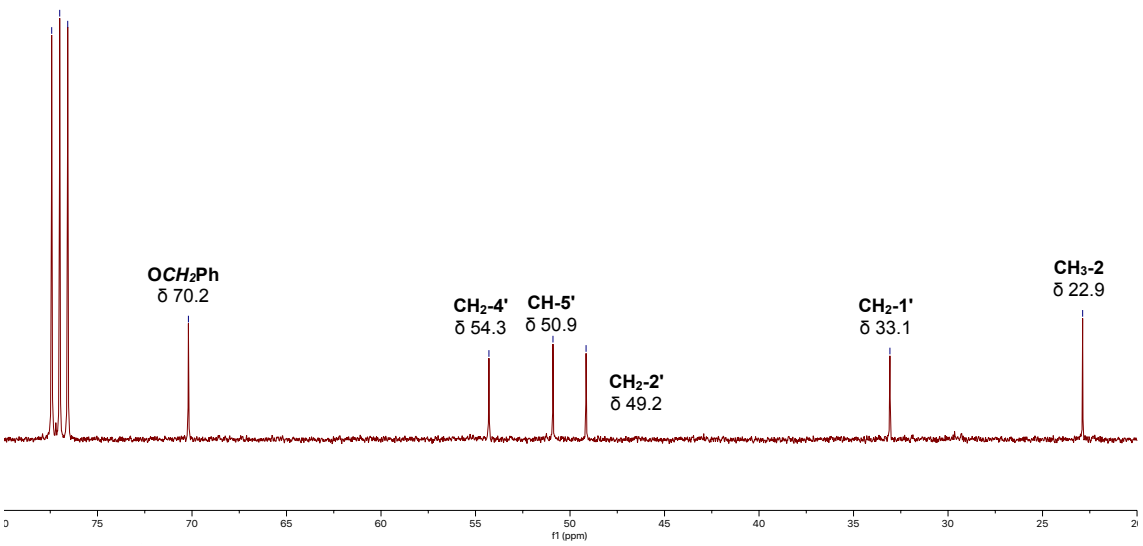
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**



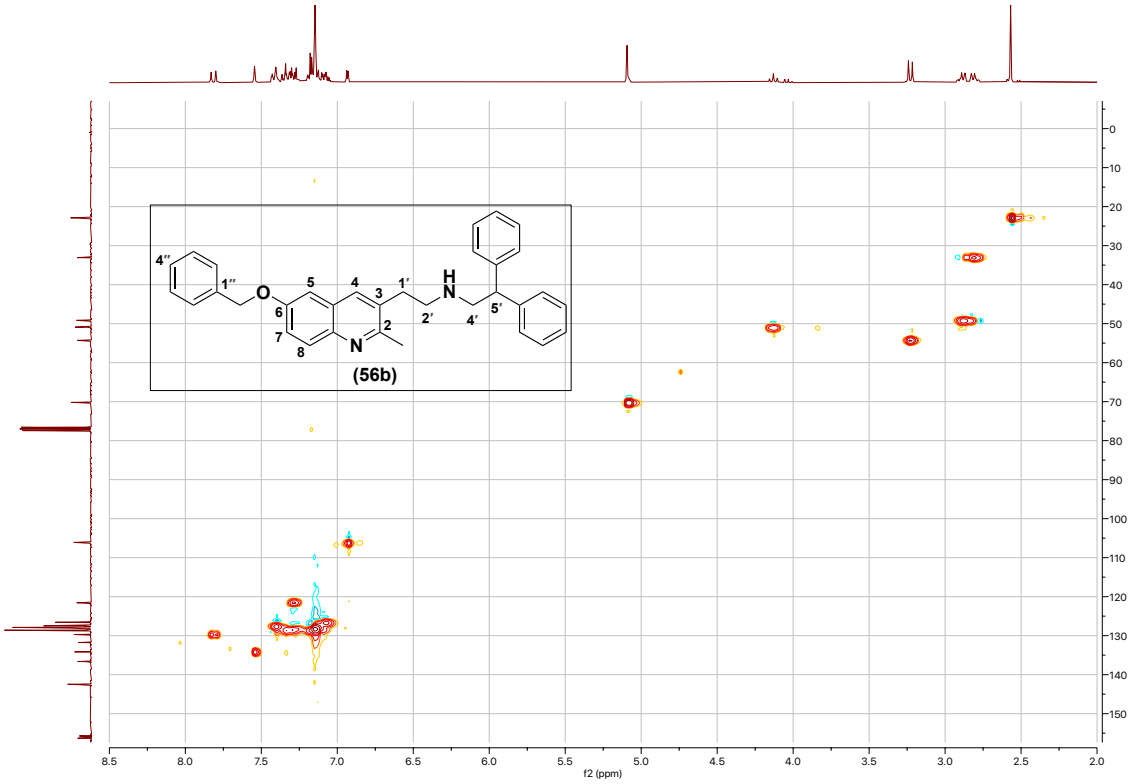
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**



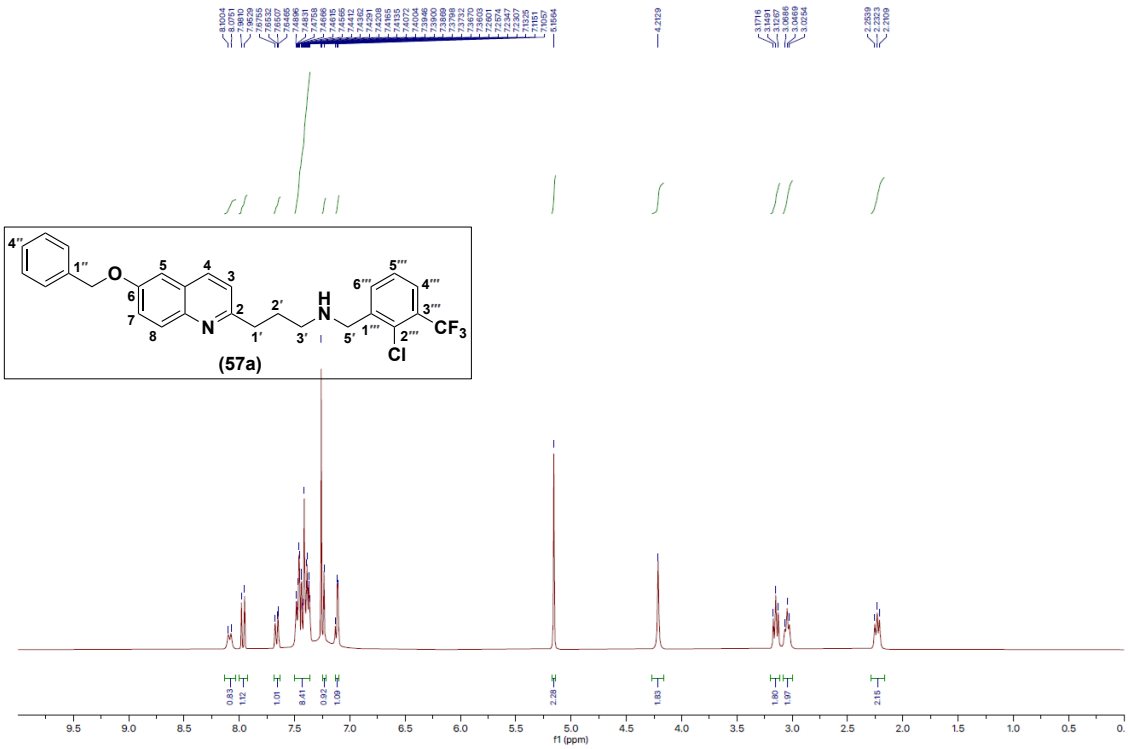
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**



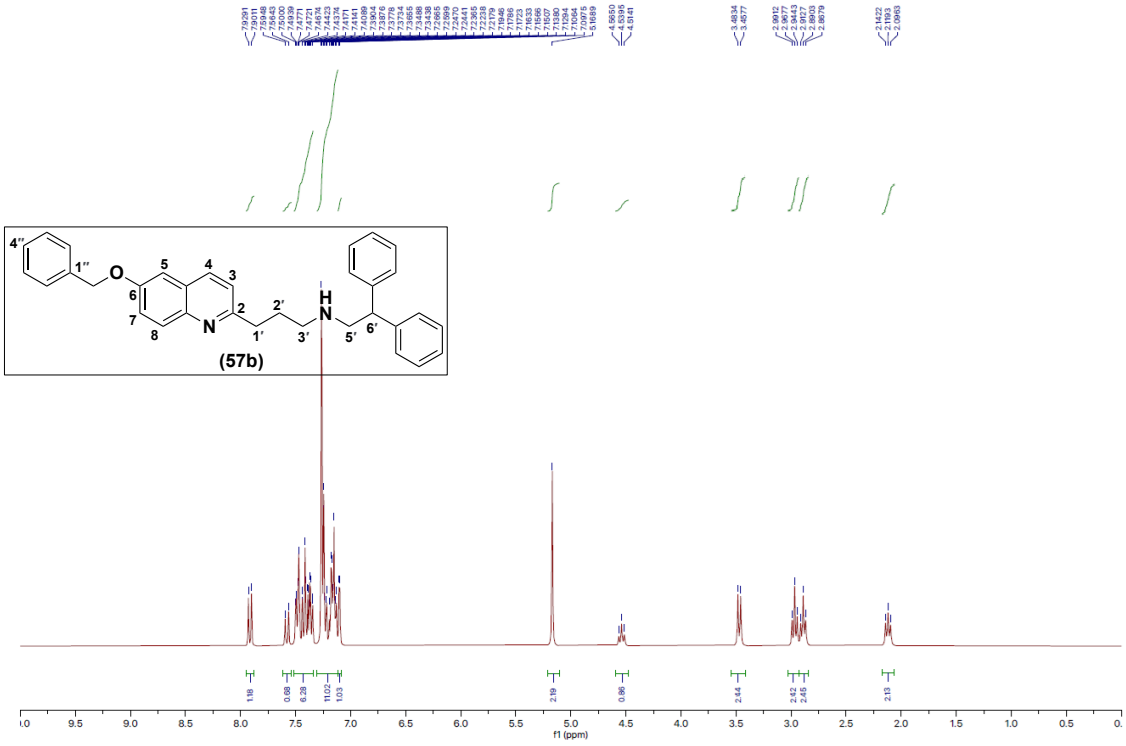
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**



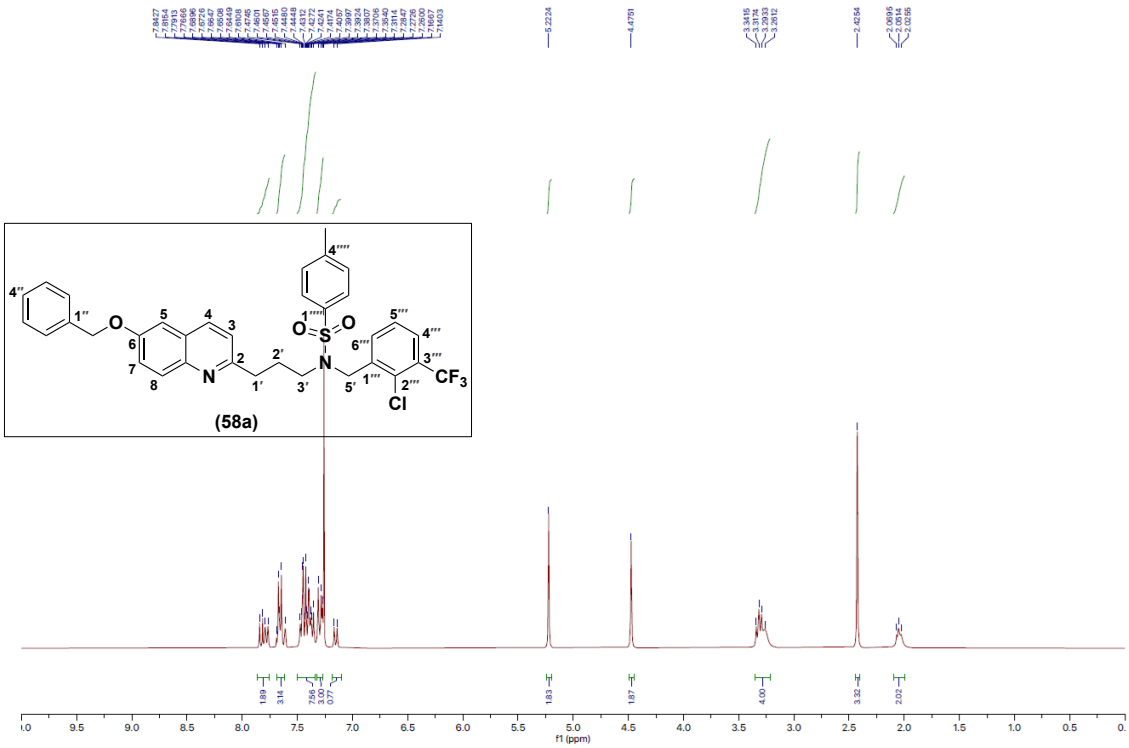
RMN HSQC ($CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-3-[*N*-(2,2-difeniletiletanamina)]-2-metilquinoleína **(56b)**



RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)bencil-propanamina)]-quinoleína (**57a**)



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6-(Benciloxi)-2-[*N*-(2,2-difeniletilpropanamina)]-quinoleína (**57b**)



RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de 6-(Benciloxi)-2-[*N*-(2'''-cloro-3'''-(trifluorometil)bencil)-*N*-(*p*-metilbenceno-sulfonamida)]-2-propilquinoleína (**58a**)