

51  
2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
"ZARAGOZA"

SINTESIS Y ESPECTROMETRIA DE MASAS DE  
LOS DERIVADOS DE LAS "2, 4-DIHDRO (2-R<sub>1</sub>)-5-  
(p - R<sub>2</sub> - FENIL) - 1H - s - TRIAZOLO (4, 3a) - 1, 5 -  
BENZODIAZEPIN - 1 - ONAS"

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

MARIA MARTHA UGALDE HERNANDEZ

ASESOR: DR. EDUARDO CORTES CORTES



MEXICO, D. F.,

TESIS CON  
BARRA DE ORIGEN

1989



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

### I. INTRODUCCION

### II. PARTE TEORICA

#### 1. Fundamentación del tema

##### 1.1. Generalidades sobre Benzodiazepinas

###### 1.1.1. Antecedentes Históricos

###### 1.1.2. Acción Farmacológica

###### 1.1.3. Relación Estructura-Actividad

###### 1.1.4. Metabolismo

###### 1.1.5. Mecanismo de Acción

###### 1.1.6. Espectrometría de Masas de Compuestos Benzodiazepínicos

##### 1.2. Generalidades sobre Espectrometría de Masas (E.M.)

###### 1.2.1. Antecedentes

###### 1.2.2. Aplicaciones de la Espectrometría de Masas

#### 2. Planteamiento del Problema

#### 3. Objetivos Planteados

#### 4. Hipótesis

### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### 1. Material

#### 2. Métodos

##### 2.1. Esquema General de Síntesis

##### 2.2. Obtención de Compuestos

##### 2.3. Análisis de Compuestos

### IV. RESULTADOS

V. DISCUSION DE RESULTADOS

1. Discusión de la Síntesis

2. Discusión de Espectros

VI. CONCLUSIONES

VII. ESPECTROS

VIII. BIBLIOGRAFIA

## I. INTRODUCCION

La modificación de la conducta, de los estados de ánimo y de la emoción por medio de fármacos ha sido siempre una ocupación apreciada del hombre. Una de cada cinco prescripciones que se dispensan en los E.U.A. es un fármaco destinado a modificar los procesos mentales (1).

Los fármacos que actúan sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) influyen actualmente en todos los campos de la ciencia médica. Estos agentes son terapéuticamente muy valiosos porque pueden producir efectos fisiológicos y psicológicos específicos. Los fármacos que afectan el SNC puede utilizarse para tratar la ansiedad, la manía, la depresión, la esquizofrenia, suprimir los desórdenes del movimiento o prevenir las crisis epilépticas, como relajantes musculares, (2, 3) etc. En todo el mundo se recetan más fármacos con actividad sedante-hipnótica-ansiolítica que de ninguna otra clase. En los E.U., en 1976 hubo 128 millones de estas prescripciones, de las cuales 27 millones (unas mil millones de dosis) fueron para efectos hipnóticos (3).

En la literatura (2-6) encontramos que diversos derivados de las benzodiazepinas, principalmente las 1,4 y 1,5- benzodiazepinas representan una serie de compuestos de gran interés terapéutico que han dominado el mercado y la

práctica médica, ya que disminuyen la actividad neuronal y, en los últimos años, han dominado las áreas farmacológicas de la terapéutica anticonvulsiva, antiansiedad, sedante-hipnótica, demostrando especificidad de actividad depresora sobre el S.N.C. En E.U. el número de prescripciones anuales de fármacos sedante-hipnótico-ansiolítico del tipo benzodiazepinas es de 100 millones (3) aproximadamente.

Considerando el renovado interés que existe en la búsqueda e investigación de nuevos compuestos benzodiazepínicos con posible actividad terapéutica y la gran importancia analítica que representa la Espectrometría de Masas (E.M.) en la elucidación de estructuras de moléculas orgánicas (7-10), la presente tesis describe el desarrollo para la obtención de diversos compuestos 1,5-benzodiazepínicos por vía sintética con posibilidad de presentar actividad farmacológica, utilizando como herramienta fundamental para su identificación y caracterización a la E.M. mediante la elucidación de los mecanismos y patrones generales de fragmentación de los compuestos obtenidos.

## II PARTE TEORICA

### 1. Fundamentación del tema

Los fármacos que se emplean en la actualidad provienen de las siguientes fuentes (11).

1. Síntesis química 50%
2. Plantas fanerógamas superiores 25%
3. Microorganismos 12%
4. Minerales 7%
5. Animales 6%

La síntesis de nuevos fármacos se puede lograr a través de diversas rutas, pero la más segura en cuanto a resultados, así como la más rentable y por consecuencia la más trabajada es la modificación molecular de fármacos conocidos, cuyo principal objetivo es la obtención y desarrollo de fármacos más activos, más selectivos, menos tóxicos y que además su costo de producción sea menor (1).

En el descubrimiento y desarrollo de fármacos útiles en el tratamiento de enfermedades que afectan a los procesos mentales (ansiedad, depresión mental, neurosis, esquizofrenia, psicosis, trastornos de personalidad, desórdenes del movimiento, etc.), la técnica de modificación o variación estructural ha desempeñado un papel decisivo.

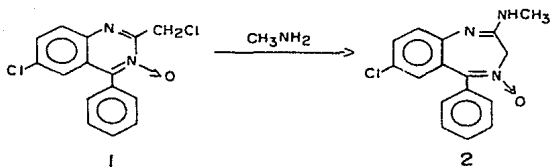
Por lo que la síntesis de algunos derivados 1,5-benzodiazepínicos que aquí se propone resulta de enorme interés, debido a las diversas propiedades farmacológicas de gran utilidad terapéutica que presentan sus congéneres sobre el S.N.C. (ansiolíticos, antidepresivos, relajantes musculares, sedante-hipnóticos, anticonvulsivos, e hipnóticos) (3-6, 12-13).

### 1.1. Generalidades sobre Benzodiazepinas

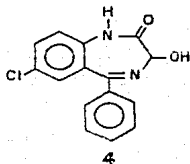
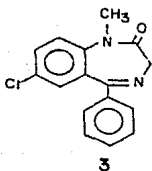
#### 1.1.1. Antecedentes Históricos

La historia de las benzodiazepinas (4) como importantes agentes terapéuticos comienza en 1960, cuando una de ellas es introducida como tranquilizante al mercado bajo el nombre de "Librium", cuyo nombre genérico es clordiazepóxido (2) (7-Cl-2-(metil-amino)-5-fenil-3H-1, 4-benzodiazepina-4-óxido). Uno de los iniciadores de esta época fue Leo H. Sternbach (1957) quien después de varios compuestos sintetizados logró obtener un producto con gran actividad biológica, al tratar el derivado N-oxi-quinaxolina (1) con metilamina para obtener el clordiazepóxido (2).



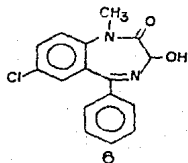
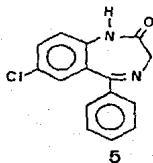


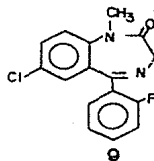
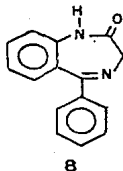
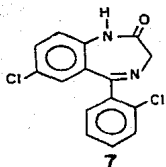
Posteriormente se realizó la síntesis de un gran número de análogos mediante algunas modificaciones estructurales a la molécula del clordiazepóxido como el diazepam (3) (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2-ona) cuyas propiedades farmacológicas y psicotropicas se estudiaron más a fondo resultando ser de 3 a 10 veces más potente que el clordiazepóxido, reconociéndosele una toxicidad extremadamente baja, además de poseer actividad terapéutica anti-convulsiva para varios grados de epilepsia (4, 12), En 1963 se comercializó con el nombre de valium; y el oxazepam (4) fue introducido al mercado con el nombre de serax en E.U. en 1965 (11).



En los últimos años tanto el clordiazepóxido como el diazepam han sido los primeros fármacos o agentes terapéuticos en término del número de prescripciones entre todos los fármacos usados en la práctica médica, representando alrededor de un 75% de unos 100 millones de prescripciones para todos los sedantes expedidos por año en los Estados Unidos con un costo total aproximado de 500 millones de dólares, (3).

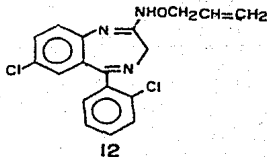
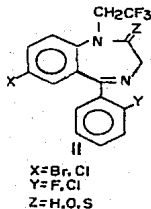
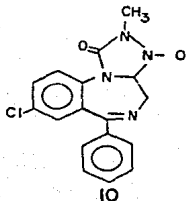
Los trabajos realizados por D'Angelis demostraron que después de desmetilar el diazepam, el N-desmetil diazepam (nordiazepam) (5) presentaba mayor actividad anticonvulsiva y este al ser hidróxilado (oxazepam) (4) y metilado nuevamente (metiloxazepam) (6) reducía la actividad anticonvulsiva. Así mismo el clorodesmetildiazepam (7) presentó mayor actividad anticonvulsiva que el N-desmetildiazepam, en cambio el declorodesmetildiazepam (8) tenía actividad sedante y relajante muscular aunque era inactivo como anticonvulsivante. Cualquier benzodiazepina ID540 (9) fue de 4-5 veces más potente que el diazepam como anticonvulsivo (12).



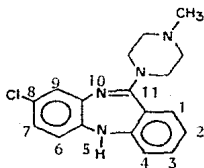


Moffett y Rudzik estudiaron una serie de benzodiazepinas con urea en la posición 2, el más activo de estos compuestos (10) mostró una actividad antidepresiva y anti-convulsiva en el rango del diazepam (12). Steinman et al estudiaron una serie de Fluralkilbenzodiazepinas con buena actividad anticonvulsiva (11).

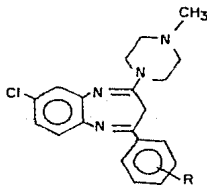
Hester y Rudzik estudiaron una serie de 2-oxyamino benzodiazepinas, el más activo de estos compuestos (12) fue tan potente como el diazepam (12).



En trabajos posteriores se comprobó que estructuras semejantes a la clozapina (8-cloro-11-(4-metil-1-piperacínil)-5H-dibenzo (b,e) (1,4)-diazepina) (13) presentan gran actividad neuroléptica, con menos efectos secundarios en humanos. De estas podemos citar a la 2-(4-metil-piperazino)-1H-4-aril (substituido)-1,5-benzodiazepina (14), la cual presenta la misma actividad, aunque en menor proporción (14).



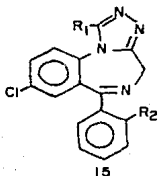
13



14

Algunas de las modificaciones estructurales recientes e interesantes son los derivados benzodiazepínicos con ciclos adicionales unidos en las posiciones 1 y 2 como es el caso de las "triazolobenzodiazepinas" (15), cuyas pruebas farmacológicas han demostrado que esta serie de compuestos tienen una mayor actividad depresora sobre el S.N.C., excediendo a menudo la potencia de las correspondientes 1-metil benzodiazepinonas por una orden de magnitud. (15-20). Existen algunos compuestos de este tipo disponibles comercialmente. Estos compuestos han sido útiles como agentes ansiolíticos e

hipnóticos (15a) y (15b); como antidepresivo y ansiolítico (15c) y como hipnótico (15d) (21,22).



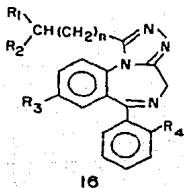
15a  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{H}$

15b  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{Cl}$

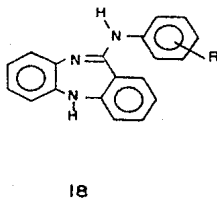
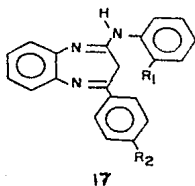
15c  $R_1 = (\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ ;  $R_2 = \text{H}$

15d  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{H}$

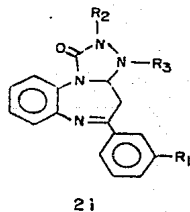
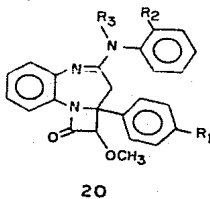
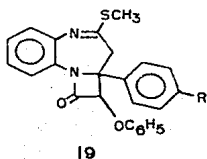
Posteriormente se preparó una serie de derivados 1-(aminoalquil) triazolobenzodiazepinas (16) y se evaluó su actividad farmacológica sobre S.N.C. teniendo actividad ansiolítica y antidepresiva (23).



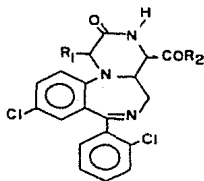
Así mismo se han reportado compuestos 2-(o-R<sub>1</sub>-fenil-amino)-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-3-H-1, 5-benzodiazepina (17) (24) y derivados de 11-(o-p-R-anilina)-5-H-dibenzo (b,e)-(1,4)-diazepina (18) (25);



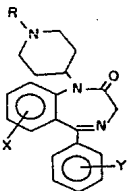
derivados 2-metiltio-7-(p-R-fenil)-8-fenoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem (19) (26); 2-(o-R<sub>2</sub>-anilina)-7-(p-R<sub>1</sub>-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem (20) y 2,4-dihidro-5-(p-R-fenil)-1H-s-triazolo (4,3-a)-1-,5-benzodiazepín-1-onas (21) con posibles actividades terapéuticas (27-28).



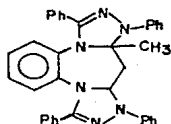
Y más recientemente se han sintetizado algunos compuestos, a los que se les ha realizado su evaluación biológica presentando algunos datos interesantes sobre actividad farmacológica como son los derivados pirazino (1,2-a) (1,4) benzodiazepina (22); 1-aza ciclo aril-1,4-benzodiazepín-2-onas (23); 3H-bis (1,2,4-triazolo) (4,3,a:3';4'-d) (1,5) benzodiazepina (24); 2H-Bisazirino (1,2-a:2",1"-d) (1,5) benzodiazepina (25); Benzo (c) pirrolo (1,2,3,ef) (1,5) benzodiazepina (26) y 3-substituido 1,4-benzodiazepín-2-amino (27) (29-34).



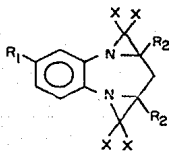
22



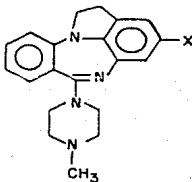
23



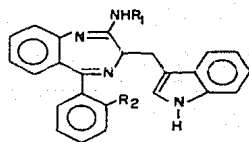
24



25



26



27

La trayectoria que se ha seguido en la síntesis de derivados de compuestos benzodiazepínicos es amplia. Como podemos ver no solamente se han hecho modificaciones al núcleo benzodiazepínico, sino que se han combinado estructuras con diferentes actividades farmacológicas y que probablemente presenten otro tipo de aplicaciones en el área farmacéutica.

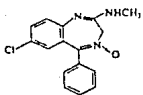
En la tabla I se dan los nombres de algunos derivados benzodiazepínicos utilizados actualmente en los E.U. (1, 35)

En la tabla II se dan los nombres de algunos derivados benzodiazepínicos más que se encuentran comercializados en otros países.

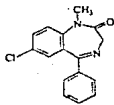
En México se hayan disponibles para uso terapéutico 15 derivados benzodiazepínicos, algunos de ellos en varias presentaciones y con diversos nombres comerciales (36).



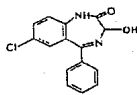
Tabla I. Fórmulas estructurales, nombres comunes y registrados, año de introducción de algunas benzodiazepinas utilizadas clínicamente en los E.U.



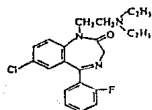
Chlordiazepoxide  
(Librium®, 1960)



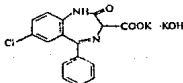
Diazepam  
(Valium®, 1963)



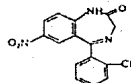
Oxazepam  
(Serax®, 1965)



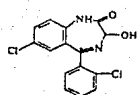
Flurazepam  
(Dalmane®, 1970)



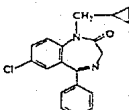
Clorazepate  
(Tranxene®, 1972)



Clonazepam  
(Clonopin®, 1975)

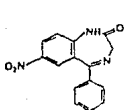


Lorazepam  
(Ativan®, 1977)

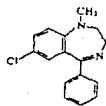


Prazepam  
(Vestrin®, 1977)

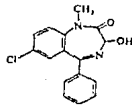
Tabla II Fórmulas estructurales, nombres comunes y registra-  
dos, año de introducción de algunas benzodiazepinas  
utilizadas clínicamente fuera de los E.U.



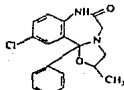
Nitrazepam  
(Mogadon®, 1965)



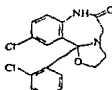
Medazepam  
(Nobrium®, 1968)



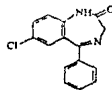
Temazepam  
(Levanol®, 1970)



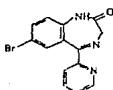
Oxazolam  
(Serenal, 1971)



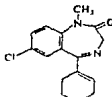
Clotazolam  
(Sepan®, 1974)



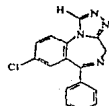
Desmethyldiazepam  
(Madar, 1973)



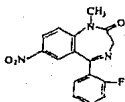
Bromazepam  
(Lexoranil®, 1974)



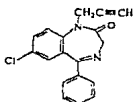
Tetrazepam  
(Myolaxin®, 1974)



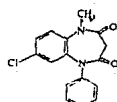
Estazolam  
(Eurodin®, 1975)



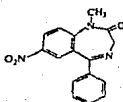
Flunitrazepam  
(Rohypnol®, 1975)



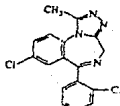
Flunitrazepam  
(Dumar, 1975)



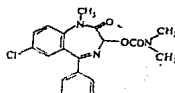
Clonazepam  
(Lithanyl, 1975)



Nimetazepam  
(Erimin®, 1977)



Triazolam  
(Halcion®, 1977)



Camazepam  
(Albego®, 1977)

### 1.1.2. Acción Farmacológica

Los compuestos benzodiazepínicos poseen un espectro de actividad farmacológica similar y solamente difieren en la intensidad cuantitativa con la cual se producen los diversos efectos; ansiolíticos, sedante-hipnótico, hipnótico, anticonvulsivo y relajante muscular (2, 37).

Más de 2000 benzodiazepinas se han sintetizado y en más de 100 se ha comprobado su actividad farmacológica sobre el S.N.C. (3, 38-39).

Los benzodiazepinas disponibles para empleo terapéutico incluyen las siguientes: (1,3,36).

Clordiazepóxido, diazepam, oxazepam, mediazepam, nitrazepam, clorazepam, clonazepam, flurazepam, temazepam, clorazepato, lorazepam, triazolam, prazepam y lormetazepam.

Anticonvulsivos: Diazepam, prazepam, nitrazepam, clorazepam, oxazepam, triazolam, flunitrazepam, clorazepato y clonopin. Al diazepam se le considera el fármaco indicado para el status epilepticus; el nitrazepam en las crisis mioclónicas es más eficaz; el prazepam es un anticonvulsivo de potente acción prolongada, con ligera acción sedante; el oxazepam ha mostrado ser eficaz en las crisis psicomotoras.

Hipnóticos. Flurazepam, nitrazepam, triazolam, temazepam, diazepam y flunitrazepam.

Nitrazepam, flurazepam y temazepam están en el mercado como productos para tomar al acostarse. El nitrazepam y flurazepam son hipnóticos que tienen un margen de seguridad mayor que los demás hipnóticos.

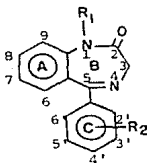
Ansiolíticos. Clorodiazepóxido, diazepam, oxazepam, clorazepato, lorazepam, prazepam y alprozolam.

El clorodiazepóxido es menos eficaz que el diazepam en el tratamiento de la ansiedad y la tensión pero produce menos somnolencia.

Relajantes Musculares: Diazepam, clorazepam y lorazepam. El diazepam y el clorazepam son mejores relajantes musculares centrales.

### 1.1.3. Relación Estructura-Actividad

El gran número de benzodiazepinas sintetizadas ha permitido estudiar enteramente la relación estructura-actividad de las mismas, llegándose a la conclusión de que la substitución juega un papel de primordial importancia (1, 18).



Anillo A. La actividad farmacológica aumenta con sustituyentes electronegativos en la posición 7 (-halogeno,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ), aumentando esta conforme la electronegatividad del sustituyente decrece; un grupo 7-nitro aumenta la potencia anticonvulsiva. La actividad farmacológica decrece con sustituyentes voluminosos o electrodonadores ( $-\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_3\text{O}-$ ). Cualquier sustituyente en otra posición diferente a la 7 en el anillo disminuye la actividad.

Anillo B. La naturaleza química de los sustituyentes en las posiciones 1-3 es muy variada.

La actividad farmacológica aumenta con un grupo metilo en la posición 1 y disminuye conforme aumenta el tamaño del sustituyente, con derivados de terbutilo la actividad es casi nula. Sin embargo, aquellos grupos sobre la posición 1 que pueden ser eliminados metabólicamente conservan la utilidad clínica (flurazepam, prazepam).

La actividad farmacológica disminuye cuando se sustituye el oxígeno de la posición 2 por azufre o por dos átomos de hidrógeno (medazepam). La sustitución de un hidrógeno en la posición 3 por un OH reduce la actividad, pero origina una relación de acción a efectos secundarios más favorables. Un grupo OH en posición 3 contribuye a la eliminación del fármaco. La introducción de un grupo carboxilato en la posición 3 (clozazepato) prolonga la acción, a través de su conversión metabólica a un metabolito activo. La presencia de un grupo fenilo en la posición 5 es óptima para la acción farmacológica. La fusión de un anillo triazolo realza la actividad del fármaco.

Anillo C. La actividad farmacológica aumenta con halógenos en las posiciones 2' (-Cl, -F, -Br) ó con la disustitución en 2' y 6' de estos halógenos y decrece con sustituyentes en cualquier otra posición, siendo mayor el decrecimiento con sustituyentes en posición 4'. La presencia de un heteroátomo en este grupo reduce la potencia.

#### 1.1.4. Metabolismo

Los compuestos benzodiazepínicos se metabolizan por procesos de hidrólisis, hidroxilación, desalquilación, reducción y conjugación, generando metabolitos activos y/o inactivos. El ataque metabólico tiene lugar generalmente en la parte 1,4-diazepínica, aunque no deja de presentarse la reducción de los sustituyentes nitro en el anillo bencénico y la acetilación de las aminas resultantes (2-3,11,40-41)

**Clordiazepóxido:** Presenta 2 metabolitos activos, una lactama que posteriormente nos da el oxazepam y un derivado N-desmetilado.

**Diazepam:** Se metaboliza principalmente en nordiazepam y oxazepam, los cuales son metabolitos activos.

**Medazepam:** Da por lo menos cinco metabolitos activos no conjugados, el diazepam, oxazepam y temazepam son los más importantes.

**Nitrazepam:** Produce cinco metabolitos no conjugados de los cuales solo uno tiene actividad biológica.

**Flurazepam:** Produce por lo menos 6 metabolitos no conjugados, de los cuales cinco son más potentes que el flurazepam en diferentes actividades. Los metabolitos desamino y desalquilo son los más importantes.

Triazolam: El principal metabolito no conjugado es el derivado 1-hidroximetílico, cuya potencia hipnótica en el hombre es casi igual a la del triazolam.

Clonazepam: Se metaboliza principalmente en un metabolito inactivo 7-amino.

Flunitrazepam: El derivado 7-amino es el principal metabolito no conjugado.

Clorazepato: Se metaboliza a nordiazepam, el cual es un metabolito activo.

Prazepam: Se metaboliza a nordiazepam, el cual es un metabolito activo.

#### 1.1.5. Mecanismos de Acción

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas, a nivel bioquímico, se ha enfocado al efecto de estos compuestos sobre las funciones de los sistemas neurotransmisores clásicos. Se ha implicado a la acetilcolina, serotonina, norepinefrina, dopamina y AMP cíclico en los efectos ansiolíticos, antiepilépticos y tranquilizantes de las benzodiazepinas (1,38). Sin embargo, ha resultado difícil la asignación del mecanismo de acción a un único neurotransmisor, debido a que la interacción directa de las diferentes benzodiazepinas con la captación, liberación, síntesis o metabolismo de los distintos neurotransmisores no ha podido demostrarse (1). Las pruebas experimentales sugieren que la transmisión me-



diada por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) o glicina se encuentra relacionado con la acción del diazepam y sus congéneres (42-44)

En una de las primeras aplicaciones de la técnica de unión de radio ligandos, se encontró una correlación en una serie de Benzodiazepinas, entre su habilidad para inhibir la unión de  $^3\text{H}$ -[Estricnina] un antagonista de la glicina, a los receptores de la glicina y su eficacia clínica predicha en una variedad de pruebas farmacológicas y de comportamiento en humanos y animales de laboratorio (43). El concepto de que las benzodiazepinas pueden ejercer su acción primaria sobre las neuronas que contienen GABA, las cuales a su vez regulan la transmisión monoaminérgica y colinérgica, viene apoyada por pruebas de tipo psicofarmacológico, electrofisiológico y bioquímico (38). Se ha demostrado la presencia de un receptor específico para las benzodiazepinas en el sistema nervioso central. Este receptor se identificó por medio de su unión de elevada afinidad con  $^3\text{H}$  {Benzodiazepinas} y se localiza principalmente en la fracción de membranas sinápticas (1,38).

### 1.1.6. Espectrometría de Masas de Compuestos Benzodiazepínicos

Se han realizado algunos estudios sobre espectrometría de masas de compuestos 1,4 y 1,5-benzodiazepínicos para determinar sus mecanismos y patrones de fragmentación que es de bastante utilidad para la identificación y caracterización de compuestos orgánicos heterocíclicos. Entre ellos tenemos derivados metil y fenil-2,3-dihidro y 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepinas (45); 1,4-benzodiazepín-2-onas (46); 5-fenil-1,4-benzodiazepín-2-onas (47); 3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-11-(o y p-fenil)-1H-dibenzo {b,e}[1,4] diazepín-1-onas (48); 2-(o-R<sub>2</sub>-anilina)-4-p (R<sub>1</sub>-fenil)-3H-1,5-benzodiazepinas (24); 11-(o y p-R-anilina)-5H-dibenzo (b,e) (1,4)-diazepina (25); 2-metil-7-p (R-fenil)-8-fenoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem (26); 2-(o-R<sub>2</sub>-anilina)-7-(p-R<sub>1</sub>-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-3-aza-2-nonem (27); 2-metil y 2,3-dimetil-2,4-dihidro-5 (p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo- (4,3-a)-1,5-benzodiazepín-1-onas (28); (5) y (12) N-metil-11-(o,p-R-anilina)-5-H-dibenzo (b,e) (1,4) diazepina (49) y 3H-1,4-benzodiazepín-2,5-(1H,4H)-diona (50).

## 1.2. Generalidades sobre Espectrometría de Masas (E.M.)

La espectrometría de masas es una de las técnicas instrumentales analíticas más modernas e importantes que existen para la elucidación de estructuras de moléculas orgánicas (7-9). Es en principio un método de separación y medida de masas con fines analíticos generales que nos proporciona dos tipos de información; el peso molecular del compuesto y la masa de los distintos fragmentos producidos a partir del ión molecular.

Esta técnica se basa en la separación y medida de los iones obtenidos de una molécula neutra al ser ionizada de acuerdo a su relación masa-carga ( $m/z$ ), que al ser acelerados y desviados por campos eléctricos y magnéticos produce una separación de masas, que al llegar a un detector mide la masa exacta de los iones formados, los cuales son característicos de la molécula ionizada y son representados por picos en un espectro de masas que sigue un patrón de fragmentación que nos permite conocer el tipo de estructura molecular y aún más distinguir entre dos o más isómeros (51).

Una de las ventajas que presenta la E.M. es que se puede obtener dicha información estructural con cantidades de muestra inferior a un miligramo y en combinación con otras técnicas instrumentales (cromatografía de gases-espectrometría de masas) hasta con picogramos de muestra.

#### 1.2.1. Antecedentes

La historia de la E.M. comienza a finales del siglo XIX, cuando Wien (52) en 1898 observó que un haz de iones positivos podía deflectarse usando campos magnéticos y eléctricos. Posteriormente J.J. Thompson (53) en 1915 ideó un método para determinar la relación masa-carga ( $m/z$ ) de un átomo ionizado o molécula ionizada midiendo la desviación de un haz de átomos ionizados en campos magnéticos y eléctricos.

Los primeros instrumentos de precisión fueron construidos en forma independiente por Dempster (54) en 1918 y Aston en 1919, pudiendo medir la masa y la abundancia relativa de algunos isótopos. Ellos utilizaron campos magnéticos que deflectaban el haz de iones  $180^\circ$  (55).

En 1940, Nier introdujo un espectrómetro de masas con un campo magnético que deflectaba los iones  $60^\circ$  (56). En estos años 1940-1945, aparecieron los primeros espectrómetros de masas de tipo comercial los cuales fueron aplicados con grandes resultados en análisis cualitativos y cuantitativos en la industria del petróleo.

Sin embargo, fue hasta 1960 que la E.M. comenzó a tener grandes aplicaciones en la investigación, debido a la creación de instrumentos sofisticados que aumentaron en gran proporción la sensibilidad en la determinación analítica, así como el acoplamiento a instrumentos adicionales a este, los cuales proporcionan información detallada y precisa. Entre estos encontramos:

Cromatografía de Gases - Espectrometría de Masas (CG-EM) (57-64). Es útil para la estimación de trazas de sustancias tóxicas en alimentos; para la estimación de algunos fármacos en plasma; para la identificación de metabolitos de algunos fármacos, etc.

Cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas-Computadora (CG-EM-C) (10,65-66). Es útil en el análisis de mezclas complejas de compuestos orgánicos, además para la identificación de modelos isotópicos.

Desorción Partícula Inducida-Espectrometría de Masas (PD-EM) (67-68). Técnica utilizada para la determinación de peso moleculares elevados de compuestos multifuncionales y de origen biológico.

Pirolisis-Espectrometría de Masas (P-E.M.) (66,69).

Es útil para diferenciar, clasificar y caracterizar macromoléculas no volátiles, principalmente polímeros y aerosoles contaminantes, también se ha utilizado para caracterizar algunas penicilinas y cefalosporinas.

Desorción Laser-Espectrometría de Masas (LD-EM) (70-71). técnica utilizada para producir iones y fragmentos significativos de moléculas no volátiles, grandes y complejas.

#### 1.2.2. APLICACIONES DE LA ESPECTROMETRIA DE MASAS

Las aplicaciones modernas de la E.M. en todas sus variantes abarca campos muy amplios de la investigación científica y tecnológica como son:

Farmacología: en donde sirve para detectar, cuantificar y realizar estudios metabólicos de diversos fármacos en fluidos y tejidos biológicos; con derivados benzodiazepínicos se ha utilizado ampliamente (56-59, 61-64, 67).

Bioquímica. Es útil para establecer la secuenciación de aminoácidos; para el estudio de enzimas; caracterización de lípidos complejos y de ácidos nucleicos; caracterización de ciertas especies patógenas e identificación de microorganismos como Salmonella, Estafilococos, Pseudomonas, etc.; para la identificación y determinación de neurotransmisores; para la investigación de agentes mutagénicos, etc. (68, 72-76).

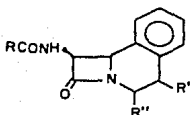
Geología. En donde es útil en el cuateo de isótopos para detectar y verificar la edad de diversos minerales; de terminación de suelos y atmósferas de otros planetas y de componentes de meteoritos y aerolitos. (77-78).

Química Orgánica. Se utiliza en el análisis de hidrocarburos deuterados; estudios de mecanismos de isomerización; estructura y estereoquímica de productos naturales; caracterización de diversos compuestos y medicamentos; estudio de radicales libres; elucidación estructural cualitativa y cuantitativa de nuevos productos farmacéuticos; fármacos marcados o desconocidos y sus metabolitos en tejidos biológicos como base para estudios mecanísticos y farmacéuticos, etc. (69, 79-82).

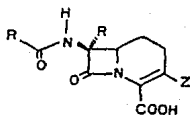
La investigación sobre derivados benzodiazepínicos continúa muy activa, y es de esperarse que ésta continúe por más años para proporcionar compuestos que posean un espectro de actividad farmacológica más específica como hipnóticos, relajantes musculares, sedantes-hipnóticos, ansiolíticos o compuestos con pronunciados propiedades anti-depresivas, y, que además sus efectos secundarios y costos sean menores.

Por otro lado la investigación de estructuras análogas a los cefalosporinas y penicilinas, las cuales contienen un anillo  $\beta$ -lactámico con actividad biológica específica ha sido intensa (83-88). Recientemente se ha reportado la síntesis de compuestos benzofusionados de cefalosporina como los compuestos (28), (29) y (30) los que han demostrado poseer actividad antibacteriana (89-91). También se ha informado de la síntesis de compuestos del tipo (19) y (20) los cuales presentan una  $\beta$ -lactama en su estructura que les puede proporcionar posibles actividad biológica de igual manera que en las  $\beta$ -cefalosporinas que poseen un anillo  $\beta$ -lactámico (26-27, 92). No obstante la gran cantidad de compuestos  $\beta$ -lactámicos que se tienen, se hacen grandes esfuerzos de investigación en la química y bioquímica de los antibióticos, debido a que muchas bacterias han desarrollado cepas resistentes.

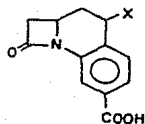




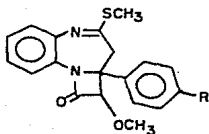
28



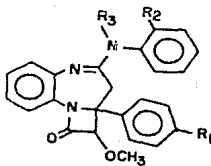
29



X=H,Cl,F  
30



19



20

No obstante la gran cantidad de síntesis sobre los derivados benzodiazepínicos, y de los grandes avances que ha tenido la espectrometría de masas en los últimos años, existen pocos estudios sobre E.M. de compuestos 1,5-benzodiazepínicos.

Por todo lo anterior mencionado nos pareció de gran interés sintetizar derivados de 1,5-benzodiazepinas con un anillo  $\beta$ -lactámico, con grandes posibilidades de que posean actividad biológica (por un lado como tranquilizantes y por otro como antimicrobianos) y realizar su estudio por Espectrometría de Masas.

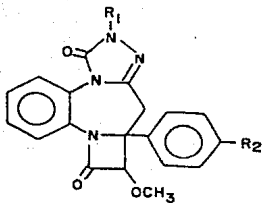
## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existe una gran demanda de sustancias de tipo natural, semi-sintético y sintético que poseen actividad farmacológica específica. En México esta demanda es prioritaria para aquellas áreas de la salud en que las enfermedades neoplásicas, infecciosas, cardiovasculares y respiratorias no se han erradicado o controlado eficientemente.

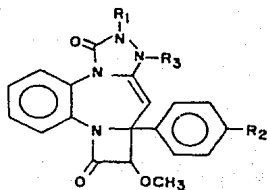
Además de que en los últimos años se ha prestado una gran atención a trastornos y enfermedades que afectan los procesos mentales (ansiedad, depresión, psicosis, neurosis, manía, depresión, esquizofrenia, etc.). Actualmente el 20% de las prescripciones médicas en E.U. son para medicamentos que afectan a los procesos mentales (2,3).

Hoy día, la necesidad de nuevos compuestos con actividad selectiva, útil para combatir diversas enfermedades, es el más fuerte incentivo para continuar la labor de investigación. Por ello es necesario sintetizar continuamente sustancias con actividad farmacológica potencial y que puedan prepararse a bajo costo y con altos rendimientos.

Como no existen descritos en la literatura compuestos de estructura general (31) y (32) y considerando su actividad farmacológica potencial se planteó la importancia de llevar a cabo la síntesis de tales compuestos en la presente investigación.



31



32

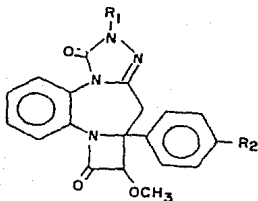
Donde  $R_1 = H, CH_3$

$R_2 = H, Br, OCH_3, Cl$

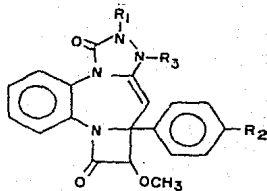
$R_3 = CH_3$

### 3. OBJETIVOS PLANTEADOS

1. Llevar a cabo la síntesis de compuestos de fórmula general (31) y (32).
2. Por Espectrometría de Masas:
  - a) Realizar el estudio de fragmentación de cada uno de los compuestos
  - b) Establecer los mecanismos de fragmentación
  - c) Establecer el patrón general de fragmentación



31

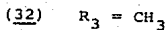
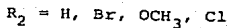
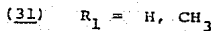
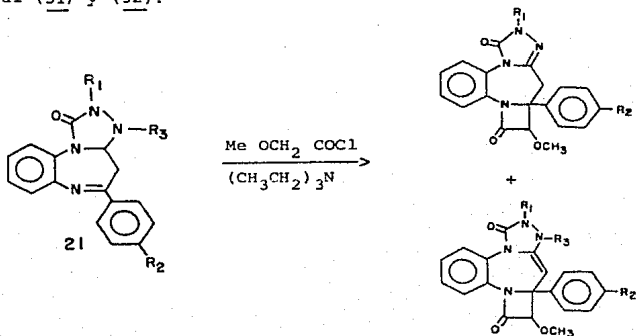


32

Donde  $R_1 = \text{CH}_3, \text{H}$   
 $R_2 = \text{H}, \text{Br}, \text{OCH}_3, \text{Cl}$   
 $R_3 = \text{CH}_3$

4. HIPOTESIS

Se sabe que la reacción de un cloruro de ácido con una imina en presencia de una base nos da la  $\beta$ -lactama correspondiente, a través de una reacción de cicloadición (85-86, 89,93). Por lo que se espera que la reacción de los compuestos de fórmula general (21) con cloruro de metoxiacético y trietilamina como base nos de los compuestos de fórmula general (31) y (32).



### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### 1 Material

Matraces bola de 10, 50, 100, 250 y 500 ml  
Matraces bola de 2 bocas de 50, 100, 250, 500 ml y 1 lt.  
Matraces Erlenmeyer de 10, 25, 50, 125 y 250 ml  
Matraces Kitazato de 25, 50, 125, 250 y 500 ml  
Refrigerantes: recto, de bolas y de serpentín  
Pipetas graduadas de 0.1, 1.0, 5 y 10 ml  
Probetas de 10, 25, 50 y 250 ml  
Vasos de precipitado de 50, 100 y 250 ml  
Embudos: de vidrio (talle largo), Buchner, Hirsh, de  
adición y de separación (60, 125, 250 y 500 ml)  
Cámaras de elución (cromatografía en capa fina)  
Placas para cromatografía en capa fina de gel de sílice  
No. 60 F 254 de 0.25, 1 y 2 mm de grosor  
Barras magnéticas

#### Equipo

Agitadores magnéticos  
Canastillas de calentamiento  
Recirculador de agua  
Rotavapor  
Bomba de vacío  
Lámpara de luz infrarroja UV GL 58

Espectrómetro de Masas Hawlett Packard 59854A.  
Espectrofotómetro Infrarrojo Perkin-Elmer 283B  
Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear Varian FT-804 y  
Hitachi-Perkin Elmer R-424B

REACTIVOS

|                          |                    |
|--------------------------|--------------------|
| Sodio metálico           | Grado reactivo     |
| Acetofenona              | Grado reactivo     |
| p-Bromoacetofenona       | Grado reactivo     |
| p-Cloroacetofenona       | Grado reactivo     |
| p-Metoxiacetofenona      | Grado reactivo     |
| o-fenilendiamina         | Grado reactivo     |
| Hidruro de sodio         | Grado reactivo     |
| Yoduro de metilo         | Grado reactivo     |
| Carbonato de dietilo     | Grado reactivo     |
| Hidrato de hidrazina     | Grado reactivo     |
| Cloruro de metoxiacético | Grado reactivo     |
| Trietilamina             | Grado reactivo     |
| Alcohol ter-amílico      | Reactivo analítico |
| Disulfuro de carbono     | Reactivo analítico |
| Acido clorhídrico        | Reactivo analítico |
| Acido sulfúrico          | Reactivo analítico |
| Alcohol etílico absoluto | Reactivo analítico |
| o-Xileno anhidro         |                    |
| Benceno anhidro          |                    |
| Acetato de etilo         |                    |

Acetona

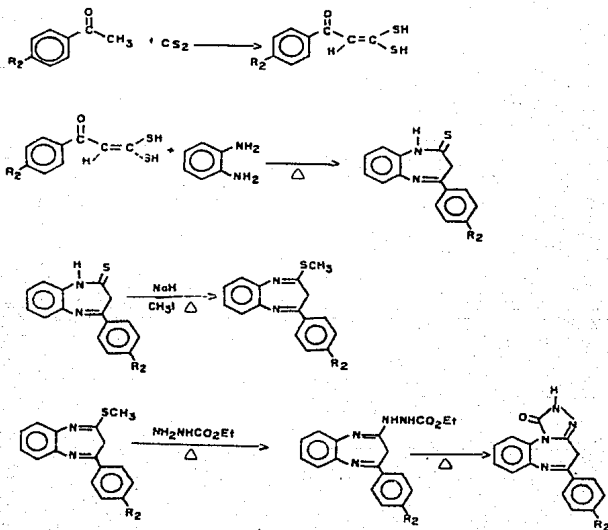
Diclorometano

Hexano

## 2. METODOS

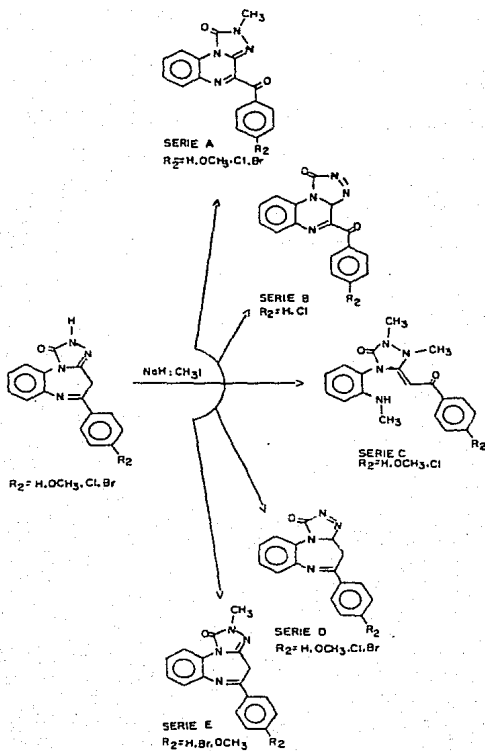
### 2.1. Esquema General de Síntesis

La obtención de los compuestos se efectuó a través del siguiente esquema de síntesis.





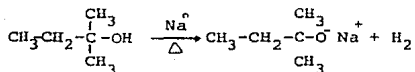
Esquema General de Síntesis (Continuación)



## 2.2. OBTENCION DE COMPUESTOS

Las técnicas empleadas en el laboratorio para la obtención de intermediarios y productos finales se expresan a continuación:

### 1.- Obtención del ter-amilato de sodio

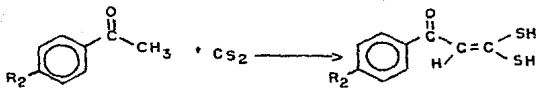


#### Procedimiento

En un matraz de bola de 250 ml se colocaron 150 ml de o-xileno anhidro: en una de las bocas se colocó un refrigerante en posición de reflujo y en la otra un embudo de adición. Cuando empezó a reflujar el o-xileno (130-140°C) se agregaron 0.1 moles de sodio metálico en pequeños trozos y se continuó el calentamiento hasta fusión total del sodio, formándose perlas. Por el embudo de adición se agregaron gota a gota 0.1 moles de alcohol ter-amílico (15-20 min.).

Se continuó el reflujo hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno (12 horas). Se dejó enfriar la reacción y se decantó; obteniéndose el ter-amilato de sodio en la solución.

## 2. Obtención de los compuestos p-R<sub>2</sub>-Benzoilditioacéticos



### Procedimiento

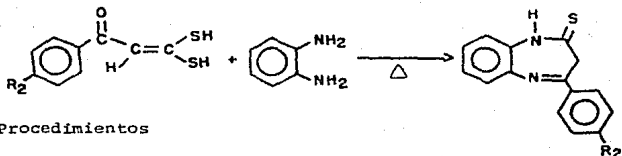
El ter-amilato de sodio recientemente preparado se colocó en un matraz de bola de 2 bocas de tamaño adecuado; en una de las bocas se colocó una válvula de alivio y en la otra un embudo de adición. Posteriormente el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y con agitación magnética se adicionaron gota a gota 0.05 moles de p-R<sub>2</sub>-acetofenona (15-20 min.), 6 ml de disulfuro de carbono y una cantidad suficiente de o-xileno anhidro (aprox. 200 ml) para que el medio esté totalmente en solución.

Al terminar de agregar el o-xileno se quitó el enfriamiento y se dejó en agitación toda la noche (10-12 hrs.). El producto de reacción se vertió en un embudo de separación de tamaño adecuado y se extrajo con 300 ml de agua destilada en porciones de 50 ml.

Las fracciones acuosas se acidularon con ácido sulfúrico al 10% hasta la precipitación del producto (pH=2). El precipitado obtenido se filtró al vacío y se lavó con hexano, obteniéndose los correspondientes p-R<sub>2</sub>-Benzoilditioacéticos.

Los rendimientos obtenidos varían del 60-65%

3. Obtención de las 2,3-dihidro-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-1,5-benzodiazepín-2-tionas.



Procedimientos

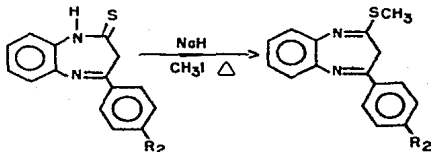
En un matraz de bola de 250 ml se colocaron 0.024 moles del p-R<sub>2</sub>-benzoditioacético respectivo, 0.024 moles de o-fenilendiamina y 150 ml de o-xileno anhidro.

La mezcla de reacción se reflujo a una temperatura de 130-135°C con agitación magnética durante dos horas y media.

Terminada la reacción se dejó enfriar, obteniéndose un precipitado, el cual se filtro al vacio y se lavó 2 veces con una mezcla hexano 80-acetona 20. Los cristales obtenidos son de los correspondientes 2,3-dihidro-4-(p-R<sub>2</sub> fenil)-1H-1,5-benzodiazepín-2-tionas.

Los rendimientos obtenidos fueron del 64-73%

4.- Obtención de las 2-metiltio-3H-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1,5-benzodiazepinas.



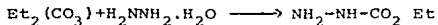
Procedimiento

En un matraz de bola de 250 ml de dos bocas perfectamente seco, se colocaran 0.005 moles de la 1,5-benzodiazepin-2-tiona respectiva y 150 ml de o-xileno anhidro; en una de las bocas se colocó un refrigerante en posición de reflujo y en la otra un embudo de adición. La mezcla de reacción se refluja y se agregaron 0.014 moles de hidruro de sodio poco a poco con agitación magnética. Se continuó el reflujo por espacio de una hora, después de un tiempo se adicionaron 0.014 moles de yoduro de metilo en 5 ml de o-xileno, gota a gota (durante 10-15 min.) y se continuó el reflujo durante la noche (12-14 horas).

La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida con agitación magnética. Se obtuvieron aceites de color rojo oscuro, de los cuales algunos se cristalizaron al agregarles etanol o hexano. Los cristales obtenidos se lavaron 2 veces con hexano, obteniéndose las 2-metiltio-3H-4-(p-R<sub>2</sub>-Fenil)-1,5-benzodiazepinas correspondientes.

Los rendimientos obtenidos fueron del 75-99%

5. Obtención del carbazato de etilo

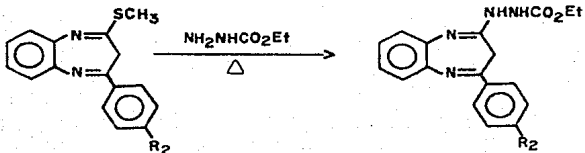


Procedimiento

En un matraz de bola de 100 ml se colocaron 0.188 moles de carbonato de dietilo recién destilado, posteriormente se adicionaron gota a gota 0.314 moles de hidrato de hidrazina recién destilada (15-20 min.) en un baño de hielo y con agitación magnética. La mezcla de reacción se continuó agitando hasta que se homogenizó completamente (30-40 min). Se quitó el enfriamiento y se dejó reposar durante la noche (12-14 hrs), se destiló a una presión de 7-13 mmHg a 70-74°C, obteniéndose al enfriar cristales blancos de p. f. 46-47°C los cuales se secaron al vacío durante 3 horas.

El rendimiento fue del 86%

6. Obtención de las 3H-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1,5-benzodiazepín-2-il-carbazato de etilo.

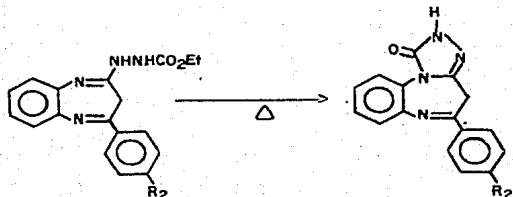


### Procedimiento

En un matraz de bola de 250 ml se mezclaron 0.0031 moles de la 2-tiometil-3H-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1,5-benzodiazepina correspondiente con 0.0093 moles de carbazato de etilo y 150 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo con agitación magnética por 48 horas, provista de una trampa de calcio. Posteriormente se dejó enfriar y se evaporó el solvente a presión reducida hasta un volumen aproximado de 10-15 ml, se dejó reposar enfriando exteriormente con hielo acuoso durante 2-3 hrs. hasta que cristalizó el producto, el cual fue lavado varias veces con hexano, obteniéndose el correspondiente 3H-(4-p-R<sub>2</sub>-fenil)-1,5-benzodiazepín-2-il-carbazato de etilo.

Los rendimientos obtenidos son del 16-25%

### 7. Obtención de los derivados 2, 4-dihidro-5-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo-(4,3-a)-1,5-benzodiazepín-1-onas

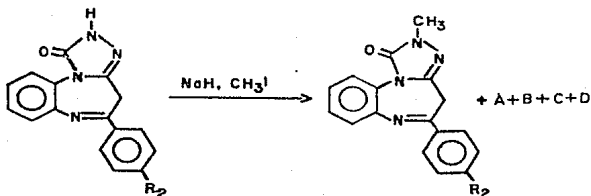


### Procedimiento

En un matraz de bola de 50 ml calentado a 150°C se colocaron 0.0014 moles de 3H-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1, 5-benzodiazepín-2-il) carbazato de etilo correspondiente, en seguida se subió la temperatura a 200-205° y se agitó continuamente con una espátula durante 20-30 minutos. Se paró el calentamiento y se dejó enfriar; el producto obtenido se lavó 2 veces con acetato de etilo obteniéndose el correspondiente derivado triazólico.

Se obtuvieron rendimientos del 71-80%

8. Obtención de los derivados 2-metil de las 2,4-dihidro-5-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo (4,3-a)-1,5-benzodiazepín-1-onas.



### Procedimiento:

En un matraz de 50 ml de una boca provista de una trampa de cloruro de calcio, se disolvieron 0.00022 moles del correspondiente derivado triazólico en 15 ml de dimetilfor-

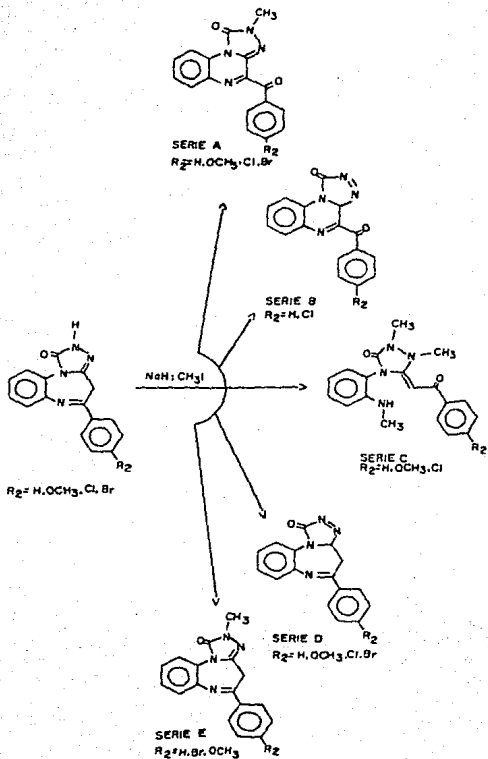


mamida (DMFA), enfriando exteriormente se agregaron 0.00022 moles de hidruro de sodio NaH y se agitó durante 10 minutos, en seguida se agregaron 0.00022 moles de yoduro de metilo ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) disueltos en 2 ml de dimetilformamida con agitación magnética.

La mezcla de reacción se continuó agitando durante tres horas más. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se le agregaron 30 ml de diclorometano; se lavó con 50 ml de agua destilada en porciones de 10 ml. para eliminar el exceso de NaH y parte de la DMFA, la fracción de diclorometano se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido amarillo, el cual en cromatografía en placa fina de gel de sílice utilizando como eluyente benceno 60: Acetato de Etilo 40 indicó la presencia de varios productos además de los compuestos monometilados.

Los productos de reacción para cada serie de compuestos se separaron por sucesivas cromatografías en capa fina, utilizando como eluyente diferentes proporciones de disolventes Benceno-Acetato Etilo. En el esquema A se indican los productos aislados y purificados para cada serie.

ESQUEMA A



### 2.3 Análisis de los compuestos obtenidos

Los compuestos obtenidos se analizaron en el espectrómetro de masas Hewlett-Packard 59854A.

Para cada una de las determinaciones, se utilizó el sistema de introducción directa con una temperatura de 195°C en la cámara de ionización y un voltaje de ionización de 70 eV.

La cantidad de muestra utilizada para el análisis fue de 1 mg aproximadamente.

Los espectros de infrarrojo fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 283 B, utilizándose la técnica de película y suspensión en nujol.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica se realizaron en un espectrómetro Varian 80A. Utilizando como disolventes dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-D6) cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), utilizando como referencia interna tetrametilsilano.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

La separación de los productos fue realizada en placas preparativas de gel de sílice-60 F254 marca Merck.

Las técnicas de infrarrojo y resonancia magnética nuclear  
protónica fueron utilizados como complemento y apoyo en la  
determinación de cada estructura estudiada.

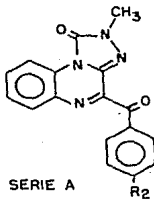
IV. RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se sintetizaron los compuestos que se enlistan en las tablas III-VII, con sus respectivos puntos de fusión (°C) y rendimiento (%).

TABLA III

COMPUESTOS DE LA SERIE A

2-N-metil-4-(p-R<sub>2</sub>-benzoil)-s-triazolo (4,3-a)-quinoxalín-1-2(H)-ona

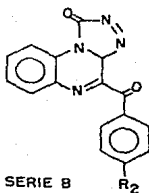


| No. compuesto | R <sub>2</sub>   | PM  | PF (°C) | Rendimiento % | No. espectro. |
|---------------|------------------|-----|---------|---------------|---------------|
| I             | H                | 304 | 194-196 | 7.87          | 1             |
| II            | OCH <sub>3</sub> | 334 | 227-229 | 6.35          | 2             |
| III           | Cl               | 338 | 218-220 | 6.55          | 3             |
| IV            | Br               | 382 | 209-210 | 16.53         | 4             |

TABLA IV

COMPUESTOS DE LA SERIE B

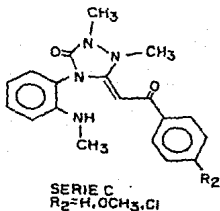
4-(p-R<sub>2</sub>-benzoyl)-s-triazolo(4,3-a)-quinoxalín-1-2(H)-ona.



| No. compuesto | R <sub>2</sub> | PM  | PF (°C) | Rendimiento % | No. espectro |
|---------------|----------------|-----|---------|---------------|--------------|
| V             | H              | 290 | 220-222 | 2.96          | 5            |
| VI            | Cl             | 324 | 265-267 | 3.76          | 6            |

TABLA V  
 COMPUESTOS DE LA SERIE C

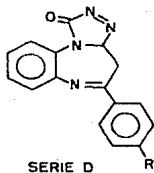
1,2-dimetil-3-dehidro-aceto-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-4-N[(0-N-metilamino)-  
 fenil]-1,2,4-triazol-5-ona.



| No. compuesto | R <sub>2</sub>   | PM  | PF (°C) | Rendimiento<br>% | No. espectro |
|---------------|------------------|-----|---------|------------------|--------------|
| VII           | H                | 336 | 85-87   | 1.19             | 7            |
| VIII          | OCH <sub>3</sub> | 366 | 75-77   | 2.85             | 8            |
| IX            | Cl               | 370 | 220-222 | 4.13             | 9            |

COMPUESTOS DE LA SERIE D

4-hidro-5-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo (4, 3a)-1,5-benzodia-  
zepin-1-onas

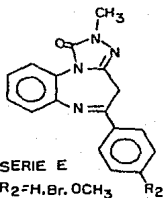


| No. compuesto | R <sub>2</sub>   | PM  | PF(°C)  | Rendimiento | No.espectro |
|---------------|------------------|-----|---------|-------------|-------------|
| X             | H                | 276 | 159-160 | 3.29        | 10          |
| XI            | OCH <sub>3</sub> | 306 | 188-190 | 2.81        | 11          |
| XII           | Cl               | 310 | 224-226 | 5.96        | 12          |
| XIII          | Br               | 354 | 222-223 | 6.53        | 13          |



COMPUESTOS DE LA SERIE E

2-metil-2,4-dihidro-5(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo-(4,3-a)1,5  
benzodiazepín-1-ona

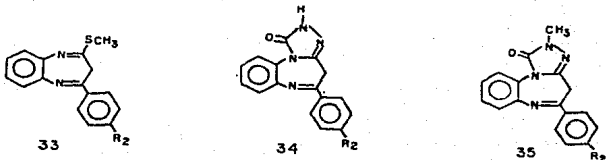


| No. compuesto | R <sub>2</sub> | PM  | PF (°C) | Rendimiento % | No. espectro |
|---------------|----------------|-----|---------|---------------|--------------|
| XIV           | H              | 290 | 50-52   | 1.52          | 14           |
| XV            | OMe            | 320 | 154-156 | 8.5           | 15           |
| XVI           | Br             | 368 | 148-150 | 1.95          | 16           |

V DISCUSION DE RESULTADOS

1. Discusión de la Síntesis

La síntesis de las 2-metiltio-3H-4-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1,5-benzodiazepinas (33), así como las 2,4-dihidro-5(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo-(4,3-a)-1,5-benzodiazepín-1-onas (34) fueron preparadas en forma similar a los métodos descritos en la li-



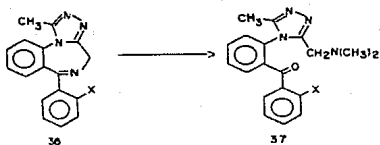
teratura (19,26,93) como se presenta en el esquema general de síntesis (Sección 2.1).

Al realizar la reacción de metilación de (34) con hidru-  
ro de sodio y yoduro de metilo, siguiendo los métodos de la  
literatura (26), además de los productos monometilados (35)  
se obtuvieron otros productos que fueron separados por cromatografía preparativa en gel de sílice y caracterizados por los distintos métodos espectroscópicos (IR, RMN y E.M.)

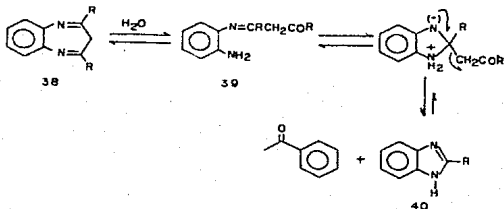
Al observarse la desviación de la reacción se cambiaron las condiciones de la misma, en cuanto a temperaturas y tiempo de reacción. Las temperaturas que se ensayaron fueron de -10°C, 3°C y temperatura ambiente y los tiempos de reacción se variaron desde 30 minutos hasta una semana. Con las modificaciones anteriores se siguieron obteniendo las mismas mezclas de productos. En el Esquema A se presentan los distintos productos obtenidos.

Los productos obtenidos fueron clasificados en cinco series (A-E). Los compuestos de la serie E corresponden a los compuestos monometilados esperados (35) y que han sido reportados(28); los compuestos de la serie D corresponden a isómeros de la materia prima (34)

La serie C está formada por compuestos en los que ocurre: (1) la apertura del anillo benzodiazepínico; (2) la metilación del grupo amino primario formado y del anillo triazolónico. Existen antecedentes de apertura del anillo benzodiazepínico en derivados triazolo 1,4-benzodiazepinas (36) para formar la correspondiente triazolobenzofenona (37) por hidrólisis y subsecuente metilación de (36) (18, 94-95).

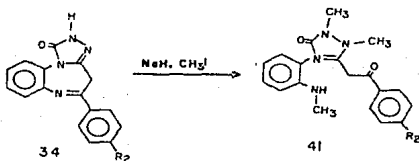


Así también, cuando se calientan 1,5-benzodiazepinas del tipo (38) en solución acuosa, ocurre la apertura del anillo (39) y la subsecuente contracción del anillo a benzoimidazoles (40) (96).



En el caso de los compuestos de la serie C, del presente trabajo, se observó la apertura del anillo 1,5-benzodiazepínico (34) en condiciones diferentes a los antece-

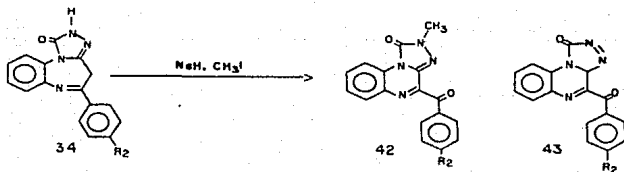
dentes presentados, es decir sin calentamiento y en condiciones aparentemente anhidras, siendo estable la forma abierta (41). No se descarta la posibilidad de entrada de humedad al medio de la reacción, lo que explicaría en parte la apertura del anillo.



Por otra parte, cabe mencionar la importancia de la actividad farmacológica de la forma abierta (37) de las 1,4-triazolobenzodiazepinas (36), que en animales de laboratorio han presentado una potente actividad como sedante y relajante muscular (18). Sinkula y Yalkowsky (97), demostraron que al menos, en parte, el compuesto (37) (forma abierta), se metaboliza a la forma cerrada (36), actuando entonces como profármacos. Lo anterior hace pensar que los compuestos (41) de la serie C, obtenidos en el presente traba-

jo, pudieran actuar de la misma forma que los compuestos del tipo (37)

Con respecto a los compuestos de las series A y B, se observó la contracción del anillo benzodiazepínico de la estructura (34) para dar compuestos quinoxalínicos (42) y (43), cuando se hace reaccionar con hidruro de sodio y yoduro de metilo, a diversas temperaturas. Si bien existe información de la contracción del anillo de 1,5-benzodiazepinas a las correspondientes quinoxalinas y sus respectivos mecanismos de reacción, las condiciones de reacción son muy diferentes. En la literatura se encuentran descritos métodos fotoquímicos (98); fotooxidaciones con oxígeno y luz mercurial por 20 hrs. en benceno (98,99); oxidaciones con ácido monopersulfúrico o con ácido peracético (98) y transformación de 3-ciano-1,5-benzodiazepinas por reacción con hidrazinas en medio básico (100). Sin embargo, para las condiciones de reacción de la presente investigación no se tiene información previa de la contracción del anillo, por lo que para proponer un mecanismo de reacción se requiere de un estudio más a fondo sobre este punto.



Respecto a la parte biológica de las quinoxalinas, estas presentan diversas actividades farmacológicas como bactericidas y agentes antialérgicos en el tratamiento del asma (101-102), lo que hace importante desde el punto de vista biológico, el haber obtenido los compuestos de las series A y B.

## 2. Discusión de Espectros

### Serie A

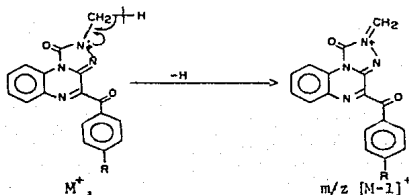
#### FRAGMENTOS CARACTERISTICOS

##### 1. Ion Molecular, $M^+$

El ión molecular es un fragmento bastante abundante lo que refleja la estabilidad de la molécula. Cuando  $R=H, OCH_3$  tiene una abundancia relativa de 77.9 y 24.9% respectivamente, siendo el segundo pico en abundancia y cuando  $R=Cl, Br$  tiene una abundancia relativa de 55.1 y 48.0%, siendo el tercer pico en abundancia.

##### 2. Formación del ion de $m/z [M-1]^+$ , cuando $R \neq OCH_3$

El ion molecular pierde un hidrógeno del metilo, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 1.

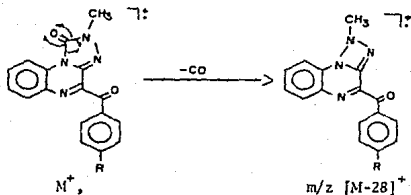


Esquema 1



### 3. Formación del ión de $m/z [M-28]^+$

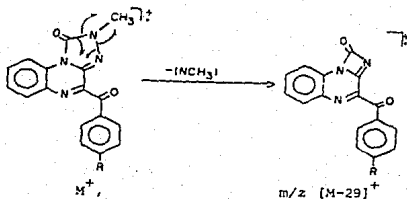
El fragmento de  $m/z [M-28]^+$  se origina a partir del ión molecular por una ruptura homolítica simultánea  $\alpha, \alpha$  al carbonilo del anillo triazólico con la pérdida de CO, de acuerdo al mecanismo de fragmentación del Esquema 2.



Esquema 2

### 4. Formación del ión de $m/z [M-29]^+$ cuando $R \neq OCH_3$

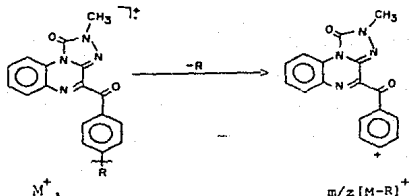
El fragmento de  $m/z [M-29]^+$  se forma a partir del ión molecular por la pérdida de  $NCH_3$ , debido a la ruptura concertada  $\alpha, \alpha$  al nitrógeno formándose el radical iónico según el mecanismo propuesto en el Esquema 3.



Esquema 3

5. Formación del ión del  $m/z [M-R]^+$ . Cuando  $R \neq H$

El fragmento de  $m/z [M-R]^+$  se origina a partir del ión molecular por la pérdida del sustituyente en el anillo aromático por una ruptura  $\alpha$  homolítica, formándose el catión aromático, de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 4.

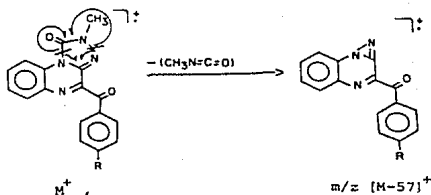


Esquema 4

6. Formación del ión de  $m/z [M-57]^+$

El fragmento de  $m/z [M-57]^+$  se puede originar a partir de tres rutas,

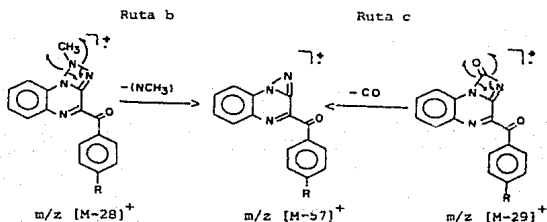
Ruta a). A partir del ión molecular se verifican rupturas en los enlaces (N-del anillo quinaxolínico)-(grupo CO) y  $N_2-N_3$  del anillo triazólico, eliminándose el grupo iminoceteno ( $CH_3-N=C=O$ ), según el mecanismo propuesto en el Esquema 5.



Esquema 5

Ruta b). A partir del radical iónico de  $m/z [M-28]^+$  por la pérdida subsecuente de  $NCH_3$  y contracción del anillo formándose el radical iónico  $[M-57]^+$  de acuerdo al mecanismo propuesto en el Esquema 6.

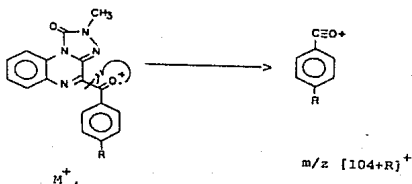
Ruta c). A partir del fragmento de  $m/z [M-29]^+$  por la pérdida de  $CO$  debido a una ruptura homolítica simultánea  $\alpha, \alpha$  al grupo carbonilo, de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 6.



Esquema 6

7. Formación del Pico Base: Ion de  $m/z$   $[104+R]^+$

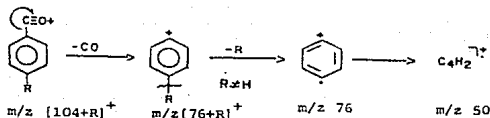
El pico base se origina a partir del ión molecular y confirma la estructura de esta serie de compuestos, ya que se origina por el mecanismo de fragmentación característico de las fenil cetonas, mediante el rompimiento homolítico  $\alpha$  al carbonilo. Esquema 7.



Esquema 7

8. Formación de los iones de  $m/z$   $[76+R]^+$  y 76

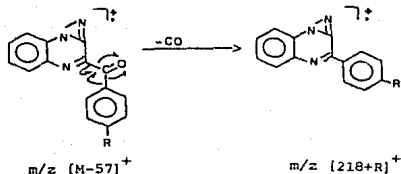
El fragmento de  $m/z$   $[76+R]^+$  se forma a partir del pico base por la pérdida de CO. El catión R-fenílico de  $m/z$   $[76+R]^+$  posteriormente pierde el radical R por un rompimiento homolítico, dando origen al radical  $m/z$  76 y a los fragmentos característicos del anillo benzenico. Esquema 8.



Esquema 8

9. Formación del ión de  $m/z [218 + R]^+$

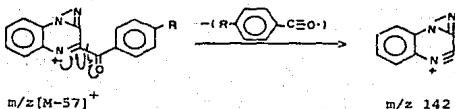
El fragmento de  $m/z [218 + R]^+$  se forma a partir del radical iónico de  $m/z [M-57]^+$  por la pérdida de CO, mediante un rompimiento homolítico concertado de los enlaces  $\alpha$ ,  $\alpha$  al carbonilo de la R-fenilcetona, dando el radical iónico con el radical R-fenilo unido al anillo quinoxalínico de  $m/z [218+R]^+$ , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 9.



Esquema 9

10. Formación del ión de  $m/z 142$

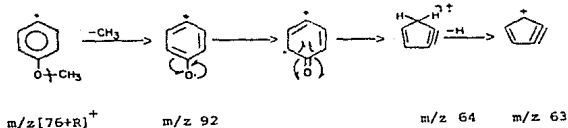
El fragmento de  $m/z 142$  se forma a partir del ión de  $m/z [M-57]^+$  por medio de un rompimiento homolítico  $\alpha$  al carbonilo de la R-fenilcetona, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 10.



Esquema 10

11. Formación de los iones de m/z 92, 64 y 63. Cuando R=OCH<sub>3</sub>

El fragmento de m/z 92 se origina a partir del fragmento de m/z [76+R]<sup>+</sup>, verificándose la pérdida del metilo y la subsecuente pérdida de CO, originando el fragmento de m/z 64, el cual pierde un hidrógeno dando el radical catiónico de m/z 63. Esquema 11.



Esquema 11

De acuerdo a los mecanismos de fragmentación propuestos en la discusión de los espectros de los compuestos de la serie A (Espectro 1-4), en el Esquema General I, se propone un Patrón General de Fragmentación.

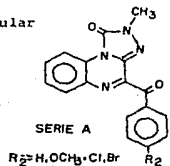


ABUNDANCIAS RELATIVAS DE LOS FRAGMENTOS DE LOS COMPUESTOS DE LA SERIE A.

(m/z)

| R                | PM* | M <sup>+</sup> | [M-1] <sup>+</sup> | [M-20] <sup>+</sup> | [M-29] <sup>+</sup> | [M-R] <sup>+</sup> | [M-57] <sup>+</sup> | [218+R] <sup>+</sup> | [104+R] <sup>+</sup> | [76+R] <sup>+</sup> | 142  | 76   | 51   | 50   |
|------------------|-----|----------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------|------|------|------|
| H                | 304 | 77.9           | 8.7                | 6.2                 | 5.0                 | 8.7                | 23.4                | 9.8                  | 100                  | 70.7                | 8.2  | 22.5 | 7.7  | 6.0  |
| OCH <sub>3</sub> | 334 | 24.9           | -                  | 1.7                 | -                   | 1.0                | 5.5                 | 3.0                  | 100                  | 10.5                | 9.0  | 3.0  | 7.5  | 3.7  |
| Cl               | 338 | 55.1           | 4.5                | 6.2                 | 3.0                 | 5.2                | 29.5                | 12.5                 | 100                  | 88.8                | 25.5 | 7.5  | 11.2 | 11.2 |
| Br               | 382 | 48.0           | 2.5                | 4.7                 | 1.5                 | 10.5               | 27.7                | 10.0                 | 100                  | 58.2                | 22.5 | 2.7  | 40.0 | 15.0 |

\* Peso Molecular





SERIE B

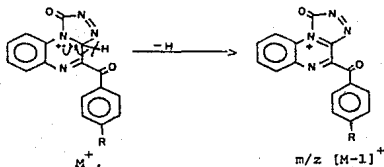
FRAGMENTOS CARACTERISTICOS

1. Ion Molecular,  $M^+$

El ión molecular es un fragmento bastante abundante, cuando  $R=H$  tiene una abundancia relativa de 52.8% siendo el segundo pico en abundancia y cuando  $R=Cl$  tiene una abundancia relativa de 40.7% siendo el tercer pico en abundancia.

2. Formación del ión de  $m/z [M-1]^+$

El fragmento de  $m/z [M-1]^+$  se forma a partir del ión molecular por la pérdida de un hidrógeno a través del rompimiento del enlace  $\beta$  a los heteroátomos del anillo triazólico, verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema 12.

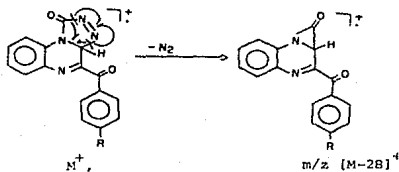


Esquema 12

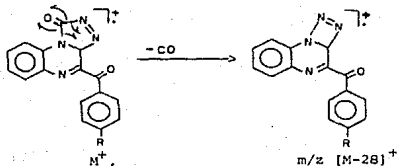
### 3. Formación del ión de $m/z$ $[M-28]^+$

El fragmento de masa  $m/z$   $[M-28]^+$  se origina a partir de dos rutas.

Ruta a). A partir del ión molecular mediante la pérdida de  $N_2$ , por medio de un rompimiento homolítico de los enlaces  $\alpha$  a los nitrógenos del anillo triazólico, verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema 13.



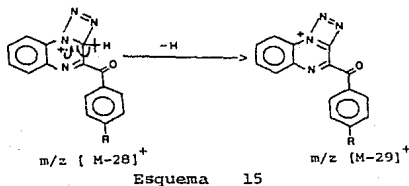
Ruta b) a partir del ión molecular por la pérdida de CO, debido a un rompimiento homolítico concertado de los enlaces  $\alpha$ ,  $\alpha$  al carbonilo del anillo triazólico, de acuerdo al mecanismo propuesto en el Esquema 14.



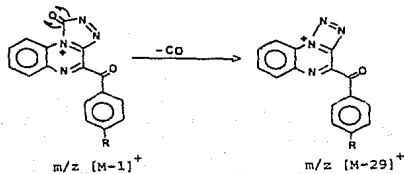
#### 4. Formación del ión de $m/z$ $[M-29]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-29]^+$  se puede originar a partir de cuatro posibles rutas.

ruta a) A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-28]^+$  por la pérdida de un hidrógeno según el mecanismo propuesto en el Esquema 15.

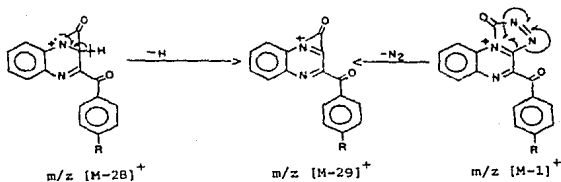


Ruta b) a partir del fragmento de  $m/z$   $[M-1]^+$ , por la pérdida de CO mediante el rompimiento homolítico de los enlaces  $\alpha, \alpha$  al carbonilo, de acuerdo al mecanismo propuesto en el Esquema 16.



Ruta c). A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-28]^+$  se verifica la pérdida de un hidrógeno según el mecanismo propuesto en el Esquema 17.

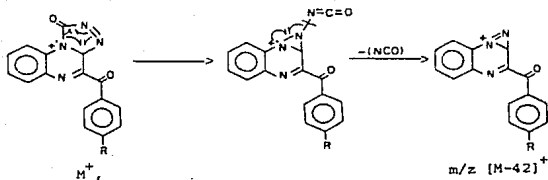
Ruta d). A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-1]^+$  se verifica la pérdida de  $N_2$  por el rompimiento de los enlaces  $\alpha$  a los nitrógenos del anillo triazólico y la ciclización posterior, Esquema 17.



Esquema 17

### 5. Formación del ión de $m/z$ $[M-42]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-42]^+$  se origina a partir del ión molecular por el rompimiento homolítico de los enlaces  $\alpha$  al carbonilo y del doble enlace N-N del anillo triazólico con la pérdida posterior de NCO, de acuerdo al mecanismo propuesto en el Esquema 18.

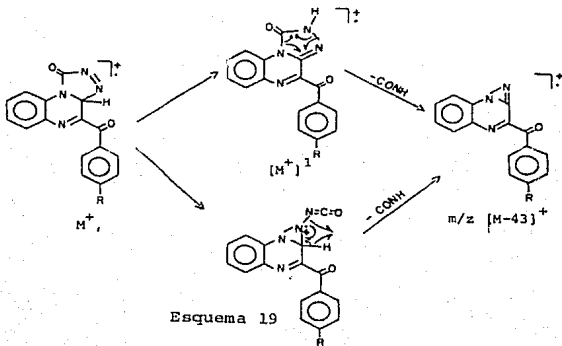


Esquema 18

### 6. Formación del ión de $m/z [M-43]^+$

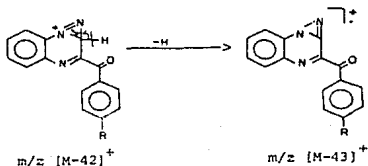
El fragmento de  $m/z [M-43]^+$  se puede formar a partir de tres rutas.

Ruta a). Se origina a partir del ión molecular por un arreglo inicial igual al mecanismo propuesto en el punto 5, con la pérdida posterior de  $CONH$ , dando origen al fragmento iónico de  $m/z [M-43]^+$  según el mecanismo propuesto en el Esquema 19.



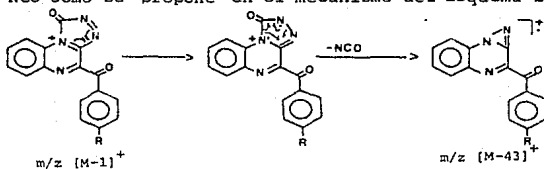
Esquema 19

Ruta b). Se origina a partir del fragmento de  $m/z$   $[M-42]^+$  verificándose un rompimiento homolítico del enlace del hidrógeno, cambiando la posición del doble enlace del anillo diazirinico, según el mecanismo propuesto en el Esquema 20.



Esquema 20

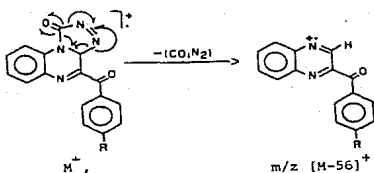
Ruta c) A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-1]^+$ , por un arreglo previo del anillo triazólico y la posterior pérdida de NCO como se propone en el mecanismo del Esquema 21.



Esquema 21

## 7. Formación del ión de $m/z$ $[M-56]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-56]^+$  se forma a partir del ión molecular, por la pérdida simultánea de CO y  $N_2$ . El CO se pierde por el rompimiento homolítico,  $\alpha$  al carbonilo y el  $N_2$  por el rompimiento  $\alpha$  a los nitrógenos del anillo triazólico, formándose el doble enlace en el anillo quinoxalínico, verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema 22.



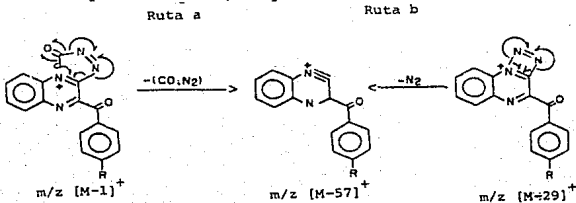
Esquema 22

8. Formación del ión de  $m/z$   $[M-57]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-57]^+$  se puede originar a partir de tres rutas.

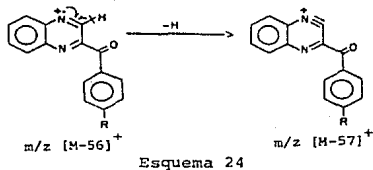
Ruta a). A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-1]^+$ , por la pérdida simultánea de  $N_2$  y CO del anillo triazólico, por un mecanismo similar al propuesto en el punto anterior, Esquema 22, solo que ahora se forma un triple enlace en el anillo quinoxalínico como se propone en el mecanismo del Esquema 23.

Ruta b) A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-29]^+$  verificándose la pérdida de  $N_2$ , mediante el rompimiento homolítico de los enlaces  $\alpha$  a los nitrógenos y la formación del triple enlace en el anillo quinoxalínico, Esquema 23 .



Esquema 23

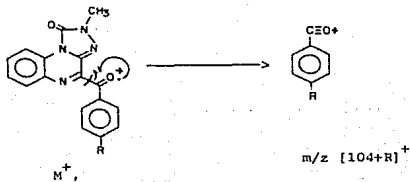
Ruta c). A partir del fragmento de  $m/z [M-56]^+$ , verificándose la pérdida de hidrógeno y la formación del triple enlace, según el mecanismo propuesto en el Esquema 24.



9. Formación de los iones de  $m/z [218+R]^+$ ,  $[104+R]^+$ ,  $[76+R]^+$ , 76, 142 y 50

Los fragmentos de masas de  $m/z [218+R]^+$ ;  $[104+R]^+$ ;  $[76+R]^+$ ; 76; 142 y 50 siguen el mismo patrón de fragmentación que los compuestos de la serie A. Esquemas 8-10

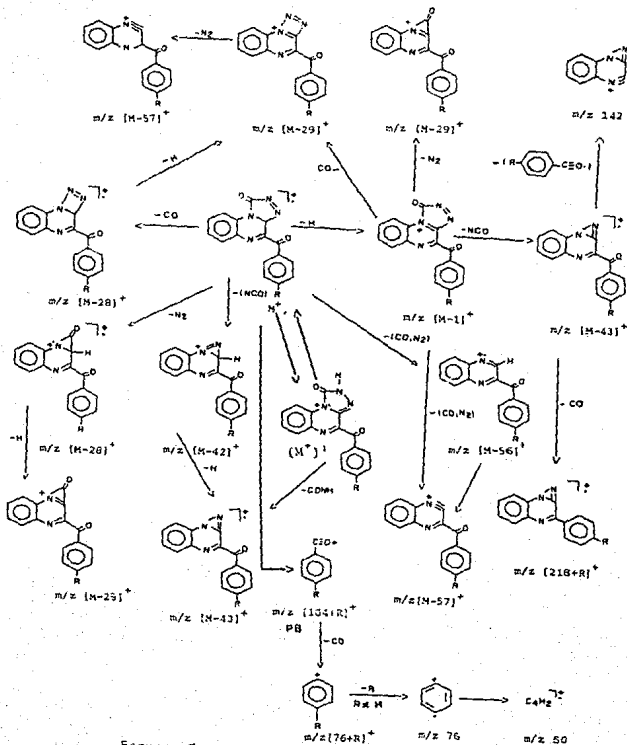
El fragmento  $m/z [104+R]^+$  es al igual que en la serie A el pico base y su fragmentación confirma la estructura y existencia del anillo quinoxalínico propuesto en el Esquema 7 de la serie A.





Al analizar los Espectros de Masas de los compuestos de la serie B, se pudo confirmar que el patrón de fragmentación en algunas rutas de fragmentación es similar al de los compuestos de la Serie A.

En base a la discusión de los espectros para la serie B (Espectros 5 y 6), se elaboró un Esquema del Patrón General de Fragmentación el cual se propone en el Esquema General de Fragmentación II.

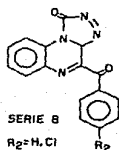


Esquema General de Fragmentación II

ABUNDANCIAS RELATIVAS DE LOS FRAGMENTOS DE LOS COMPUESTOS  
DE LA SERIE B

| R  | PM* | (m/z)          |                    |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                      |                      |                     |      |     |      |      |     |
|----|-----|----------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------|-----|------|------|-----|
|    |     | M <sup>+</sup> | [M-1] <sup>+</sup> | [M-28] <sup>+</sup> | [M-29] <sup>+</sup> | [M-42] <sup>+</sup> | [M-43] <sup>+</sup> | [M-56] <sup>+</sup> | [M-57] <sup>+</sup> | [218+R] <sup>+</sup> | [104+R] <sup>+</sup> | [76+R] <sup>+</sup> | 76   | 142 | 51   | 50   |     |
| II | 290 | 52.8           | 5.0                | 5.5                 | 2.5                 | 5.0                 | 8.5                 | 2.7                 |                     | 0.75                 | 5.0                  | 100                 | 47.4 | 5.0 | 9.75 | 13.6 | 5.0 |
| Cl | 324 | 40.7           | 2.7                | 5.0                 | 0.2                 | 5.0                 | 10.0                | 1.0                 |                     | 0.70                 | 3.7                  | 100                 | 47.9 | 7.2 | 6.25 | 5.0  | 4.0 |

\* Peso Molecular



SERIE C

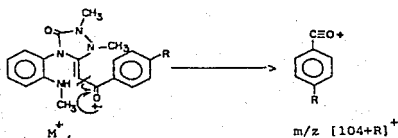
FRAGMENTOS CARACTERISTICOS

1. Ion Molecular,  $M^+$

El ión molecular en esta serie de compuestos presenta una abundancia relativa baja, de 7.0-17.5%, lo que refleja la poca estabilidad de la molécula.

2. Formación del pico base de  $m/z [104+R]^+$

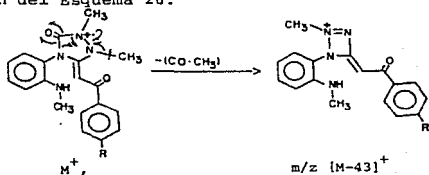
El pico base de  $m/z [104+R]^+$  es el mismo que en las anteriores series de compuestos (Series A y B) y se verifica el mecanismo de fragmentación de igual manera que en la formación de los picos bases de las dos anteriores series  
Esquema 25.



Esquema 25

### 3. Formación del ión de $m/z$ $[M-43]^+$

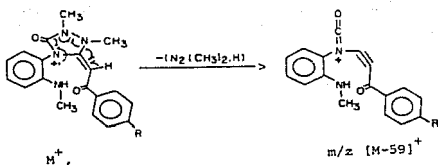
El fragmento de  $m/z$   $[M-43]^+$  se forma a partir del ión molecular por la pérdida simultánea de CO y  $CH_3$  en el anillo triazólico, reduciéndose el anillo a cuatro miembros tipo triazetínico, como se propone en el mecanismo de fragmentación del Esquema 26.



Esquema 26

### 4. Formación del fragmento de $m/z$ $[M-59]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-59]^+$  se origina a partir del ión molecular por la pérdida de  $(C_2H_7N_2)$ , mediante el rompimiento de los enlaces  $\alpha$ , a los nitrógenos en el anillo triazólico y la pérdida del hidrógeno vinílico, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 27.



Esquema 27

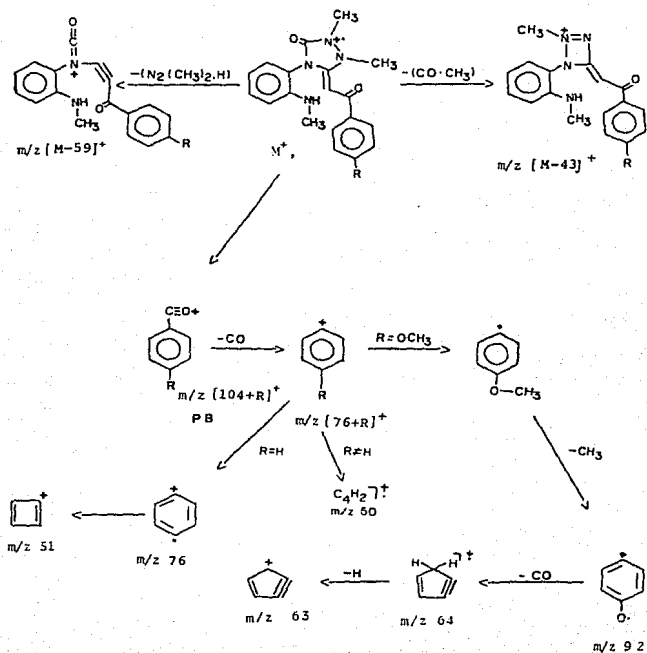
5. Formación de los fragmentos de  $m/z [76+R]^+$ ; 76 y 50

Los fragmentos de  $m/z [76+R]^+$ , 76 y 50 se originan de igual manera que en las series de compuestos A y B (Esquema 8).

6. Formación de los fragmentos de  $m/z 92$ ; 64 y 63. Cuando  $R=OCH_3$

Los fragmentos de  $m/z 92$ , 64 y 63 se originan de igual manera que en la serie de compuestos A, teniendo abundancia relativas más bajas (Esquema 11).

En base a la discusión de los espectros para la serie C (Espectros 7-9) se elucidó un Esquema del Patrón General de fragmentación el cual se propone en el Esquema General III.



Esquema General de Fragmentación III

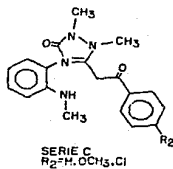
ABUNDANCIAS RELATIVAS DE LOS FRAGMENTOS DE LOS COMPUESTOS

DE LA SERIE C

(m/z)

| R                | PM* | M+   | [M-43] <sup>+</sup> | [M-59] <sup>+</sup> | [104+R] <sup>+</sup> | [76+R] <sup>+</sup> | 76   | 51   |
|------------------|-----|------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|------|------|
| H                | 336 | 7.7  | 12.0                | 27.5                | 100                  | 78.8                | 10.0 | 22.7 |
| OCH <sub>3</sub> | 366 | 7.7  | 3.0                 | 10.9                | 100                  | 8.0                 | 18.2 | 2.7  |
| Cl               | 370 | 17.5 | 20.0                | 0.7                 | 100                  | 41.6                | 5.0  | 3.0  |

\* Peso Molecular





SERIE D

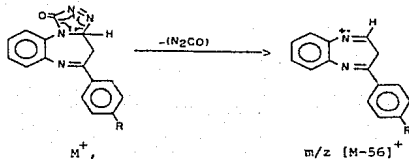
FRAGMENTOS CARACTERISTICOS

1. Ion Molecular y pico base

En los compuestos analizados se observó que el ión molecular en todos los casos era el pico base, lo cual es comprensible debido a la estabilidad que presenta la estructura.

2. Formación del ión de  $m/z [M-56]^+$

El fragmento de  $m/z [M-56]^+$  se origina a partir del ión molecular, por la ruptura homolítica concertada de los enlaces entre el nitrógeno del anillo benzodiazepínico y el carbonilo, y el nitrógeno del anillo triazólico y el carbono 2 del anillo benzodiazepínico verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 28.



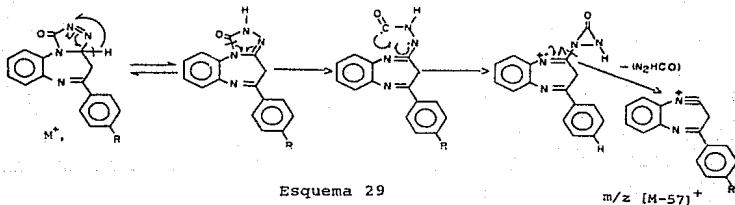
Esquema 28

### 3. Formación del ión de $m/z$ $[M-57]^+$

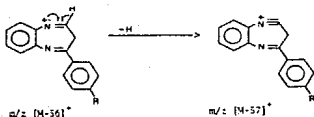
El fragmento de  $m/z$   $[M-57]^+$  se origina por dos rutas diferentes:

Ruta a) a partir del ión molecular por una transposición del hidrógeno del carbono 2 del anillo benzodiazepínico al nitrógeno del anillo triazólico obteniéndose el ión ( $M^+$ ), el cual sufre rupturas en el enlace nitrógeno carbonilo y en la ligadura II del doble enlace entre el nitrógeno y el carbono 2 del anillo benzodiazepínico, la estructura resultante adopta una forma cíclica e inmediatamente ocurre una ruptura en el enlace carbono 2 y el nitrógeno del anillo de diaziridona dando origen al fragmento de  $m/z$   $[M-57]^+$ .

Esquema 29.



Ruta b). A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-56]^+$  por la pérdida del hidrógeno del carbono 2 del anillo benzodiazepínico. Esquema 30.

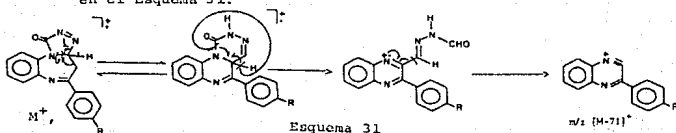


Esquema 30

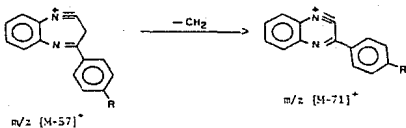
#### 4. Formación del ión de $m/z$ $[M-71]^+$

El fragmento de  $m/z$   $[M-71]^+$  se origina a partir de dos rutas

Ruta a). A partir del ión molecular se puede efectuar un rearrreglo al llevarse a cabo la ruptura entre el  $N_1$  y  $C_2$  del anillo benzodiazepínico, la transposición de un hidrógeno del carbono 3 al anillo triazólico y la posterior contracción del anillo benzodiazepínico a un anillo quinoxalínico. La estructura resultante puede efectuar una ruptura entre el  $N_1$  y el carbonilo y la transposición del hidrógeno del carbono 2 al carbonilo para formar un grupo aldehído, en la nueva estructura se efectúa el rompimiento de la cadena lateral unida al  $C_2$ , originándose así el fragmento de  $m/z$   $[M-71]^+$  de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 31.



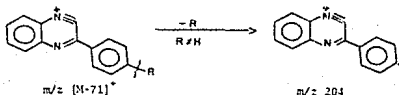
Ruta b) A partir del fragmento de  $m/z$   $[M-57]^+$  por la pérdida del metileno del anillo benzodiazepínico, verificándose el mecanismo propuesto en el Esquema 32.



Esquema 32

#### 5. Formación del ión de $m/z$ 204

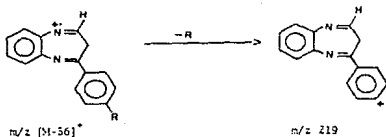
El fragmento de  $m/z$  204 se origina a partir del ión  $m/z$   $[M-71]^+$  por la pérdida del grupo R a través de una ruptura homolítica según el Esquema 33.



Esquema 33

#### 6. Formación del ión $m/z$ 219

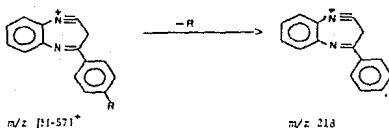
El fragmento de  $m/z$  219 se origina a partir del fragmento de  $m/z$   $[M-56]^+$  por la pérdida del radical R. Esquema 34.



Esquema 34

7. Formación del fragmento de  $m/z$  218

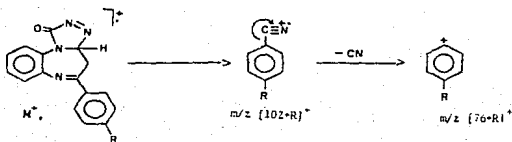
El fragmento de  $m/z$  218 se origina a partir del fragmento de  $m/z$   $[M-57]^+$  por la pérdida del grupo R por una ruptura homolítica. Esquema 35.



Esquema 35

8. Formación de los fragmentos de  $m/z$   $[102+R]^+$ ;  $[76+R]^+$

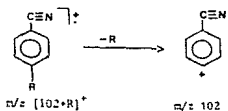
El fragmento de  $m/z$   $[102+R]^+$  se origina a partir del ión molecular donde se verifican rupturas en las uniones  $C_3-C_4$  y  $N_5$ -benceno del anillo benzodiazepínico. dando origen al radical iónico fenil-nitrilo. Esquema 36.



Esquema 36

9. Formación del fragmento de m/z 102

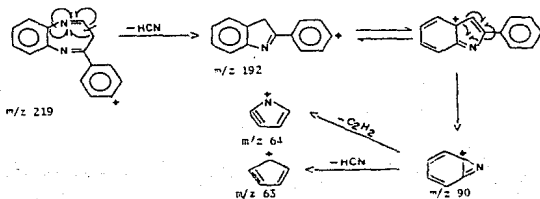
El fragmento de m/z 102 se origina a partir del fragmento de m/z  $[102+R]^+$  por la pérdida del radical R mediante una ruptura homolítica Esquema 37.



Esquema 37

10. Formación de los fragmentos de m/z 192; 90; 64 y 63

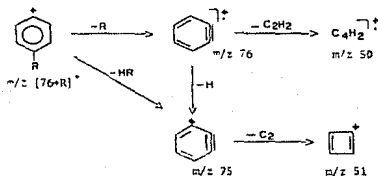
El Fragmento de m/z 192 se forma a partir del fragmento de m/z 219 donde se verifican rupturas de los enlaces N-benceno (del anillo benzodiazepínico) y  $C_2-C_3$  del mismo anillo verificándose la pérdida de HCN; subsecuentemente por eliminación de fenil-acetileno se obtiene el ión de m/z 90; quien por pérdidas de HCN y  $C_2H_2$  respectivamente da origen a los iones de m/z 63 y 64. Esquema 38.



Esquema 38

11. Formación de los iones de  $m/z$  76 y 50

Los fragmentos de  $m/z$  76 y 50 así como los de  $m/z$  75 y 51 son característicos de los compuestos aromáticos y se originan degradativamente a partir de varios iones. Esquema 39.



Esquema 39

Al analizar los Espectros de Masas de los compuestos de la Serie D (Espectros 10-13) se elaboró un Esquema General de Fragmentación el cual se propone en el Esquema General IV.

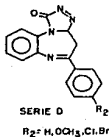




ABUNDANCIAS RELATIVAS DE LOS FRAGMENTOS DE LOS COMPUESTOS DE LA SERIE D  
(m/z)

| R   | PM* | M <sup>+</sup> | [M-57] <sup>+</sup> | [M-56] <sup>+</sup> | [M-71] <sup>+</sup> | [102+R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup> | [76+R <sub>1</sub> ] <sup>+</sup> | 219  | 218  | 204 | 192  | 102  | 90   | 76   | 75   | 64   | 63   |
|-----|-----|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| H   | 276 | 100            | 67.7                | 15.7                | 14.25               | 0.1                                | -                                 | 67.7 | 7.7  | 0.4 | 2.5  | 6.7  | 5.0  | 5.0  | 4.5  | 3.0  | 2.5  |
| OMe | 306 | 100            | 50.5                | 16.6                | 15.0                | 4.5                                | 0.2                               | 3.7  | 2.5  | 1.0 | 13.3 | 10.2 | 8.7  | 7.7  | 7.0  | 6.2  | 6.2  |
| Cl  | 310 | 100            | 62.1                | 17.5                | 20.75               | -                                  | 4.7                               | 3.0  | 7.5  | 2.5 | 1.7  | 40.0 | 20.5 | 22.5 | 27.5 | 12.7 | 15.1 |
| Br  | 354 | 100            | 58.2                | 22.5                | 18.75               | 5.0                                | 8.7                               | 6.0  | 22.5 | 8.7 | 4.5  | 47.5 | 25.5 | 27.5 | 27.3 | 12.5 | 15.0 |

\* Peso Molecular



SERIE E

FRAGMENTOS CARACTERISTICOS

Derivados 2,4-dihidro y 2,4-dihidro-2-metil de las 5 (p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo (4,3-a) 1,5-benzodiazepín-1-onas.

Este tipo de compuestos han sido previamente discutidos en un trabajo anterior (28), por lo que sólo se darán algunos fragmentos característicos de este tipo de compuestos.

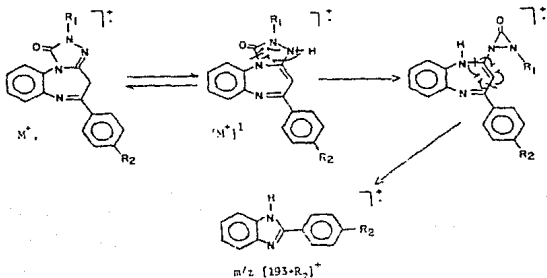
1. Ion Molecular y Pico Base

En los compuestos analizados se observó que cuando el grupo R<sub>2</sub> era igual a H, OCH<sub>3</sub> y Br el ión molecular era el pico base (abundancia relativa de 100%), lo que demuestra la estabilidad de la molécula.

2. Formación del ión de m/z [193 + R<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

El fragmento de m/z [193 + R<sub>2</sub>]<sup>+</sup> se origina a partir del ión molecular, en donde se verifica un equilibrio con una estructura (M<sup>+</sup>)' la cual posteriormente lleva a cabo rupturas en los enlaces N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> del anillo benzodiazepínico,

eliminandose el grupo N<sub>1</sub>-acetil diaziridona, según el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 40.



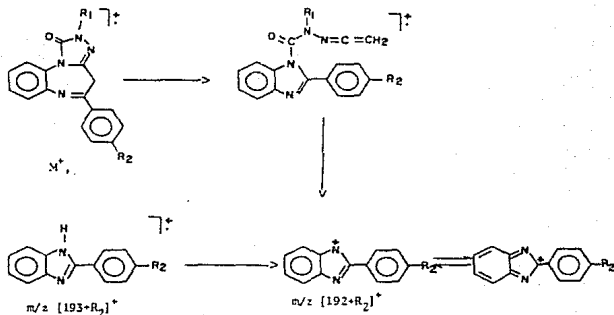
Esquema 40

### 3. Formación del ión de $m/z [192+R_2]^+$

El fragmento de  $m/z [192+R_2]^+$  se puede originar por dos rutas.

Ruta a). A partir del ión molecular por rupturas en los enlaces N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> (del anillo benzodiazepínico); posteriormente se efectúa una ruptura en la ligadura N-CO (N-del anillo imidazólico-grupo carbonilo) de acuerdo al mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 41.

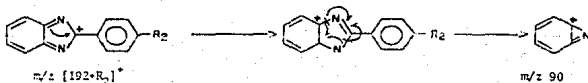
Ruta b). El ión de  $m/z [193+R_2]^+$  verifica la pérdida de un H del N del anillo imidazólico, según el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 41.



Esquema 41

#### 4. Formación del ión de m/z 90

El fragmento de m/z 90 se origina a partir del fragmento de m/z  $[192+R_2]^+$ , el cual adopta una forma equivalente estabilizando la carga positiva localizada en el C<sub>2</sub> del anillo imidazólico; posteriormente se lleva a cabo rupturas en los enlaces N<sub>1</sub>-benceno y C<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> del anillo imidazólico, según el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema 42. Este fragmento de masa es uno de los más abundantes en todos los Espectros de los compuestos analizados, teniendo una abundancia relativa de 10.2-56.9 %, siendo el 2° ó 3° ión más abundante.



Esquema 42

CONCLUSIONES

1. Al realizar la reacción de metilación de las 2,4-dihidro-5-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo-(4,3a)-4,3a)-1,5-benzodiazepín-1-onas (34) con hidruro de sodio y yoduro de metilo siguiendo los métodos de la literatura (19, 26, 93) fue posible obtener y caracterizar compuestos con sistemas estructurales benzodiazepínicos, quinoxalinas y triazolonas.
2. Se sintetizaron un total de 16 compuestos, de los cuales 13 son nuevos.
3. Los compuestos sintetizados fueron agrupados en 5 series. Dos series de benzodiazepinas (7 compuestos); dos series de quinoxalinas (6 compuestos) y una serie de triazolonas (3 compuestos).
4. Las benzodiazepinas sintetizadas fueron los compuestos 4-hidro y 2-metil-2,4-dihidro-5-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-1H-s-triazolo (4,3a)-1,5-benzodiazepín-1-onas.
5. Las quinoxalinas sintetizadas fueron los compuestos 2-N-metil y 4-(p-R<sub>2</sub>-benzoil)-s-triazolo (4,3a)-quinoxalín-1-2(H)-onas.
6. Las triazolonas sintetizadas fueron los compuestos 1,2-dimetil-3-dehidro-aceto-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-4-N [ (o-N-metil amino)-fenil ] 1,2,4-triazol-5-onas.
7. Se obtuvieron quinoxalinas mediante la contratación del anillo benzodiazepínico a baja temperatura, sin peróxidos ni reacciones fotoquímicas, lo que constituye un

nuevo método de síntesis de quinoxalinas a partir de benzodiazepinas.

8. El estudio y análisis por espectrometría de masas nos permitió elucidar los mecanismos de fragmentación y proponer el patrón general para cada serie de compuestos.

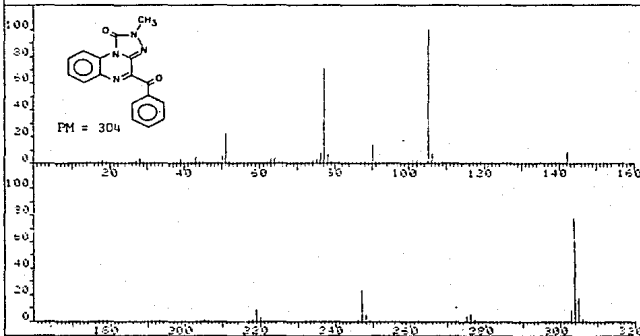
Del estudio de los espectros de masas podemos concluir:

9. Para las series A, B y C el pico base fue el fragmento de  $m/z [104 + R]^+$  que se origina por un rompimiento  $\alpha$ -al carbonilo de la cetona  $p$ - $R_2$ -fenile.
10. Para las series D y E el pico base fue el ion molecular lo que refleja la estabilidad de la molécula.
11. El ión molecular fue abundante en las series A y B y de menor abundancia en la serie C.
12. Los fragmentos característicos para la serie A fueron  $M^+$ ,  $[M-1]^+$ ,  $[M-28]^+$ ,  $[M-R]^+$ ,  $[M-57]^+$ ,  $[104+R]^+$  y 142.
13. Los fragmentos característicos para la serie B fueron los  $m/z$ :  $M^+$ ,  $[M-1]^+$ ,  $[M-42]^+$ ,  $[M-56]^+$ ,  $[M-57]^+$  y  $[104+R]^+$
14. Los fragmentos característicos para la serie C fueron  $M^+$ ,  $[104+R]^+$ ,  $[M-43]^+$  y  $[M-59]^+$ .
15. Los fragmentos de masa característicos para la serie D fueron  $M^+$ ,  $[M-56]^+$ ,  $[M-71]^+$ ,  $[76+R]^+$  y 102.
16. Los fragmentos característicos para la serie E fueron  $M^+$ ,  $[193+R]^+$ ,  $[192+R]^+$  y 90.

ESPECTRO 1

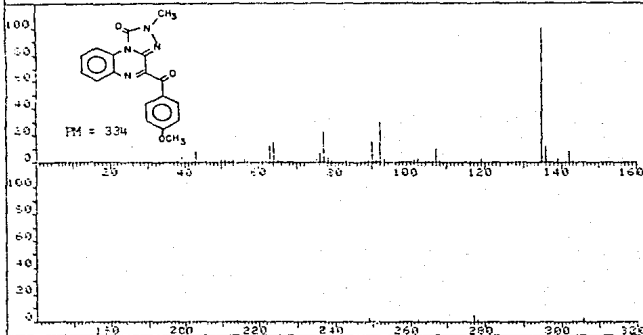
|           |              |             |            |                |     |
|-----------|--------------|-------------|------------|----------------|-----|
| PK#       | 2141         | PEAK#       | 27         | RETENTION TIME | 1.2 |
| LARGST 4: | 105.1, 100.8 | 384.3, 77.9 | 77.1, 70.7 | 247.3, 23.4    |     |
| LAST 4:   | 306.4, 2.0   | 307.4, .2   |            |                |     |

PAGE 1 Y = 1.00

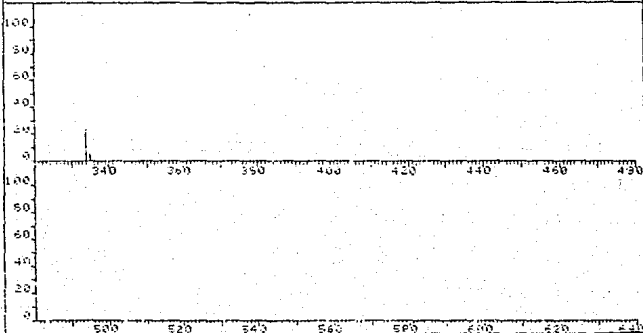


ESPECTRO 2

| PK#       | 5273         | SPECTRUM    | 147         | RETENTION TIME | 6.9      |
|-----------|--------------|-------------|-------------|----------------|----------|
| IMPACT 4: | 135.2, 100.0 | 324.5, 34.9 | 334.3, 24.8 | 77.2, 23.1     |          |
| LRIT 4:   | 308.3, 1.7   | 324.5, 14.9 | 335.3, 4.9  | 336.3, 4.9     |          |
|           |              |             |             | PAGE 1         | Y = 1.00 |

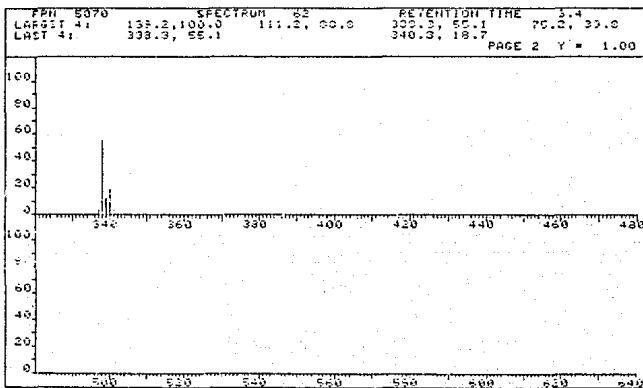
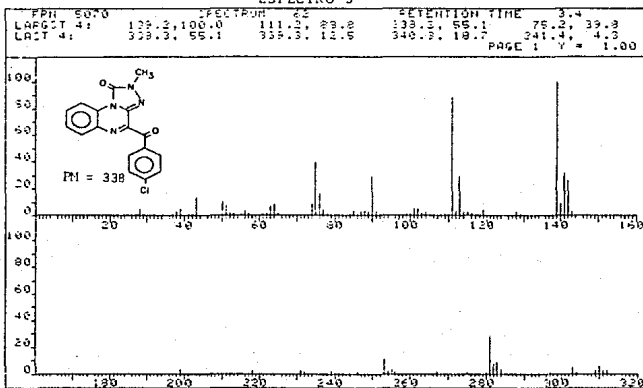


| PK#       | 5273         | SPECTRUM    | 147         | RETENTION TIME | 6.9      |
|-----------|--------------|-------------|-------------|----------------|----------|
| IMPACT 4: | 135.2, 100.0 | 324.5, 34.9 | 334.3, 24.8 | 77.2, 23.1     |          |
| LRIT 4:   | 308.3, 1.7   | 324.5, 14.9 | 335.3, 4.9  | 336.3, 4.9     |          |
|           |              |             |             | PAGE 2         | Y = 1.00 |



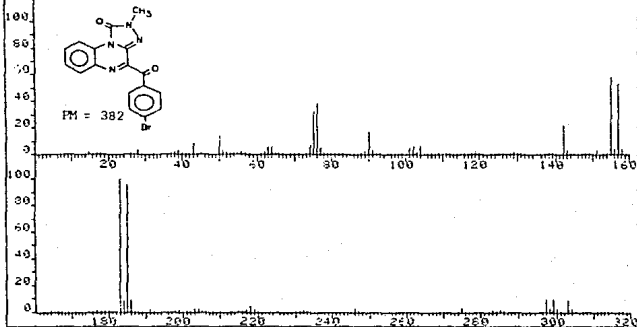


ESPECTRO 3

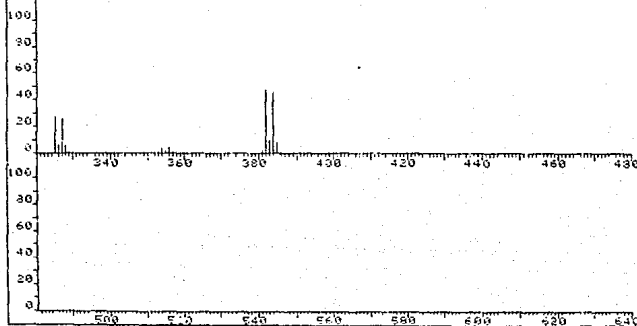


ESPECTRO 4

|           |              |             |                    |             |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| PKN 503E  | SPECTRUM 85  |             | RETENTION TIME 3.6 |             |
| LARGST 41 | 182.9, 100.0 | 194.9, 95.8 | 154.9, 53.2        | 157.0, 53.3 |
| LAST 41   | 382.9, 9.6   | 383.9, 46.3 | 384.2, 9.0         | 385.9, 1.1  |
|           |              |             | PAGE 1 Y = 1.00    |             |

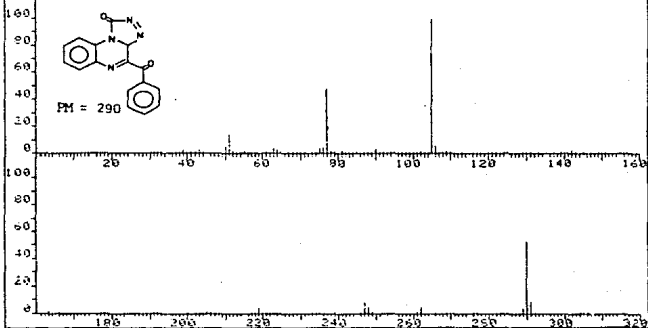


|           |              |             |                    |             |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| PKN 507K  | SPECTRUM 85  |             | RETENTION TIME 3.6 |             |
| LARGST 41 | 182.9, 100.0 | 194.9, 95.8 | 154.9, 53.2        | 157.0, 53.3 |
| LACT 41   | 382.9, 9.6   | 383.9, 46.3 | 384.8, 8.0         | 385.9, 1.1  |
|           |              |             | PAGE 2 Y = 1.00    |             |

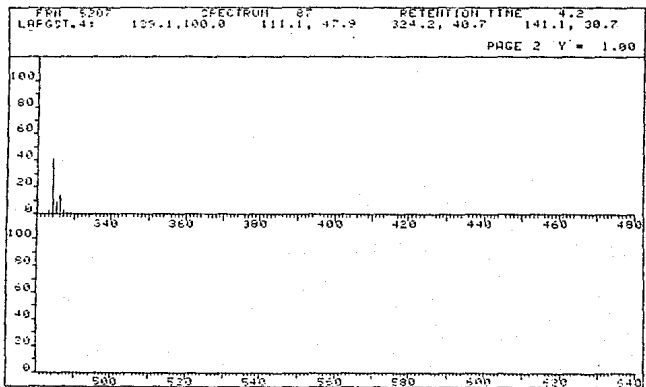
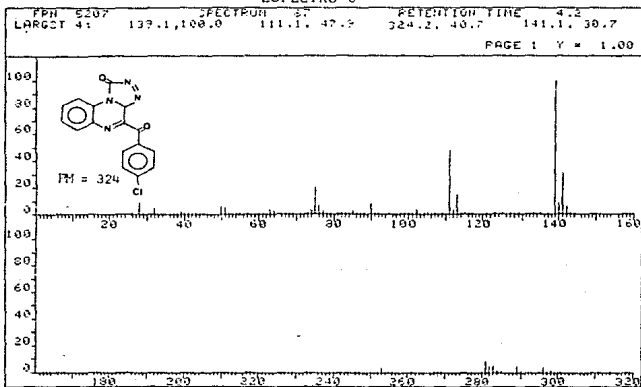


ESPECTRO 5

|           |                          |                    |
|-----------|--------------------------|--------------------|
| PRN 5059  | SPECTRUM 71              | RETENTION TIME 2.9 |
| LARGCT 41 | 105.2, 100.0 290.2, 52.8 | 51.2, 13.6         |
|           |                          | PAGE 1 Y = 1.00    |

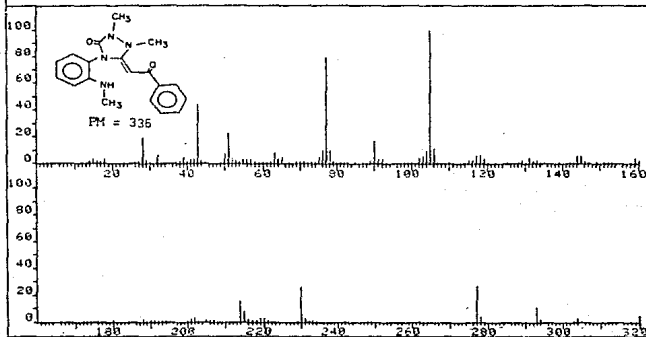


ESPECTRO 6

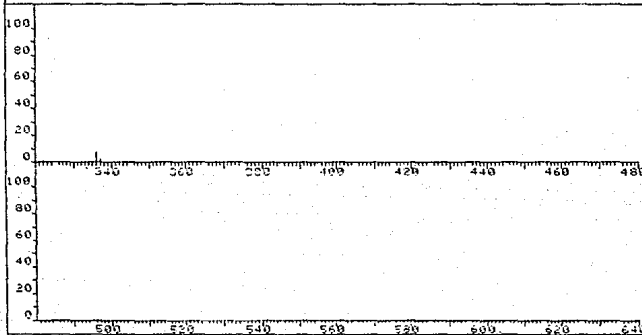


ESPECTRO 7

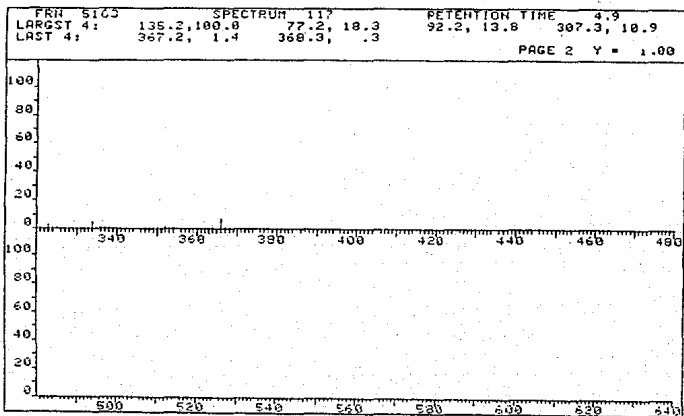
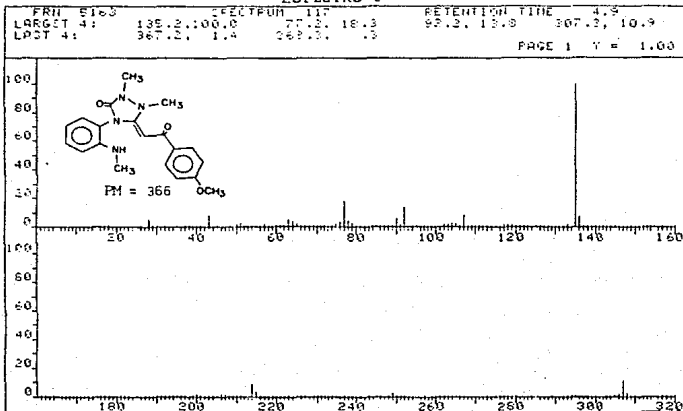
|                        |             |                        |
|------------------------|-------------|------------------------|
| PPN 5157               | SPECTRUM 87 | RETENTION TIME 3.7     |
| LARGST 4: 105.2, 100.0 | 77.2, 78.8  | 43.2, 44.4 277.3, 27.5 |
| LAST 4: 321.3, .9      | 322.4, .7   | 336.4, 7.0 337.4, 2.2  |
|                        |             | PAGE 1 Y = 1.88        |



|                        |             |                        |
|------------------------|-------------|------------------------|
| PPN 5157               | SPECTRUM 87 | RETENTION TIME 3.7     |
| LARGST 4: 105.2, 100.0 | 77.2, 78.8  | 43.2, 44.4 277.3, 27.5 |
| LAST 4: 321.3, .9      | 322.4, .7   | 336.4, 7.0 337.4, 2.2  |
|                        |             | PAGE 2 Y = 1.00        |



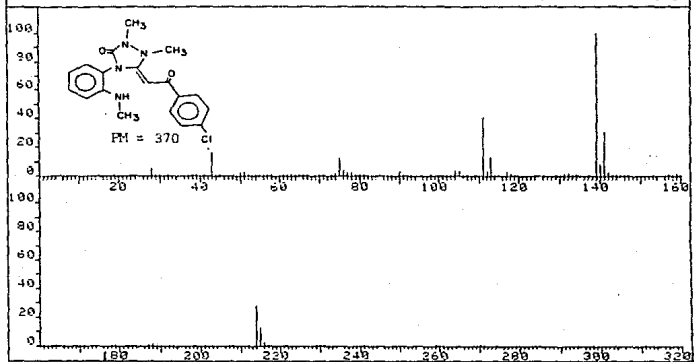
ESPECTRO 8



ESPECTRO 9

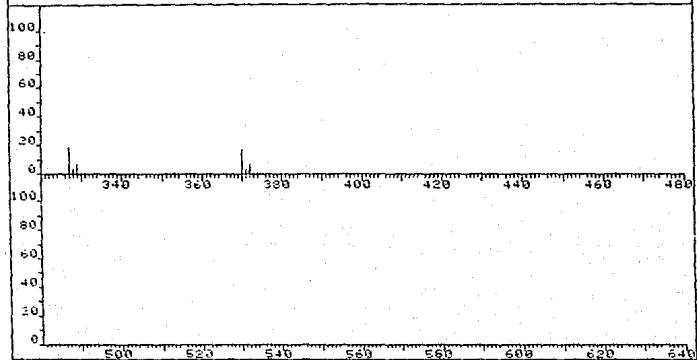
|           |              |             |                    |             |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| PPH 5201  | SPECTRUM 72  |             | RETENTION TIME 3.5 |             |
| LARGST 4: | 139.1, 100.0 | 111.1, 41.6 | 141.1, 30.4        | 214.2, 27.8 |
| LAST 4:   | 372.1, 6.2   | 373.1, 1.2  | 374.0, .2          |             |

PAGE 1 Y = 1.00



|           |              |             |                    |             |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| PPH 5201  | SPECTRUM 72  |             | RETENTION TIME 3.5 |             |
| LARGST 4: | 139.1, 100.0 | 111.1, 41.6 | 141.1, 30.4        | 214.2, 27.8 |
| LAST 4:   | 372.1, 6.2   | 373.1, 1.2  | 374.0, .2          |             |

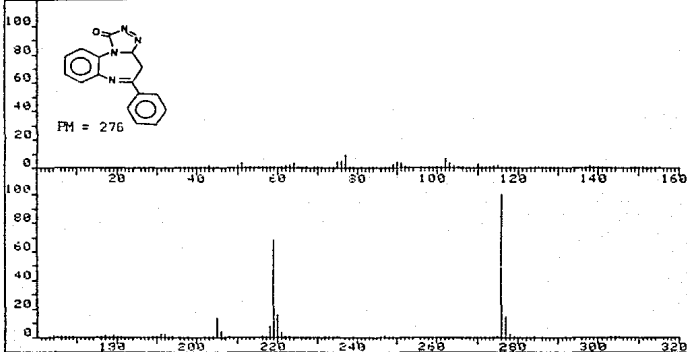
PAGE 2 Y = 1.00



ESPECTRO 10

FRN 5064 SPECTRUM 52 RETENTION TIME 2.8  
 LARGST 4: 276.3, 100.0 219.3, 67.7 228.3, 15.7 277.3, 14.4

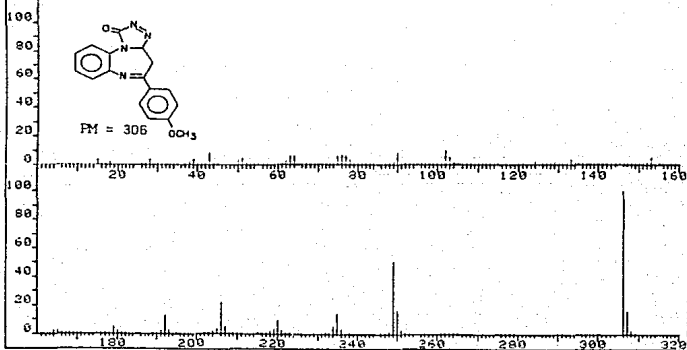
PAGE 1 Y = 1.00



ESPECTRO II

FRN 5466 SPECTRUM 41 RETENTION TIME 2.9  
 LARGST 4: 306.1, 100.0 249.1, 50.5 206.2, 21.2 250.2, 16.6  
 LAST 4: 387.2, 15.9 388.2, 2.4 389.1, .2

PAGE 1 Y = 1.00

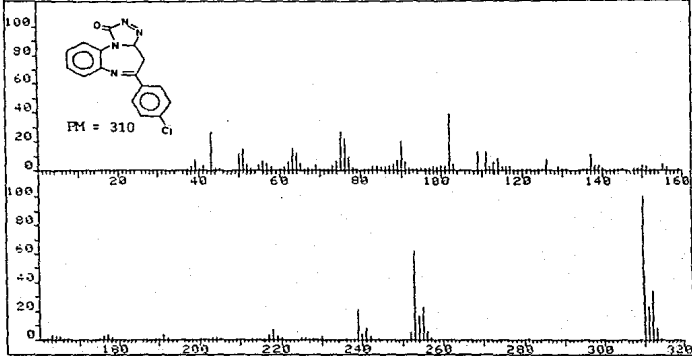
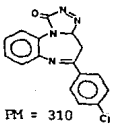




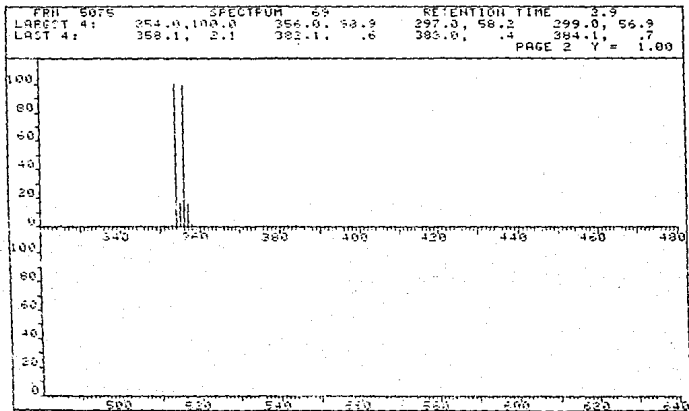
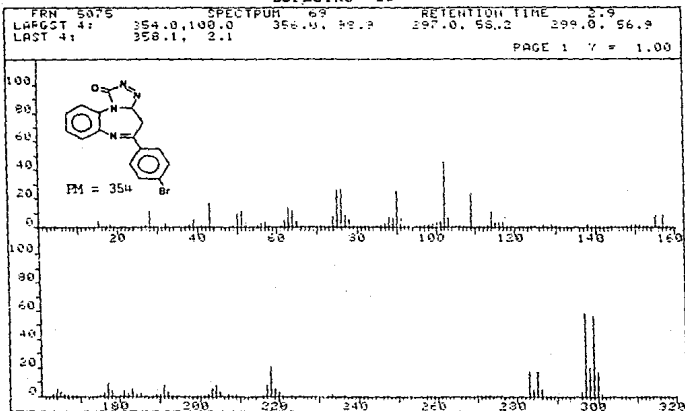
ESPECTRO 12

|           |              |             |                    |             |
|-----------|--------------|-------------|--------------------|-------------|
| PMN 5008  | SPECTRUM 55  |             | RETENTION TIME 2.9 |             |
| LARGST 4: | 310.1, 100.0 | 353.1, 65.1 | 102.1, 39.8        | 312.1, 34.2 |
| LACT 4:   | 312.1, 34.3  | 313.1, 7.7  | 314.3, .6          |             |

PAGE 1 Y = 1.00

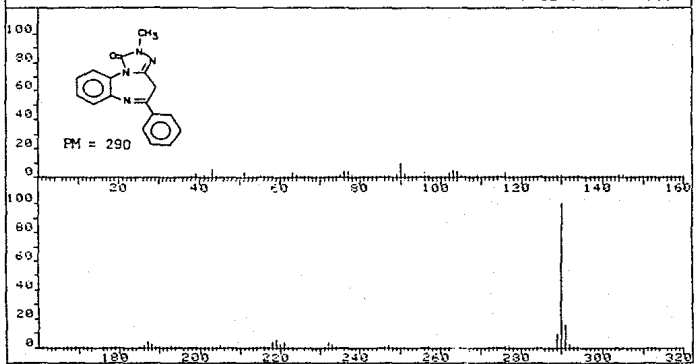


ESPECTRO 13

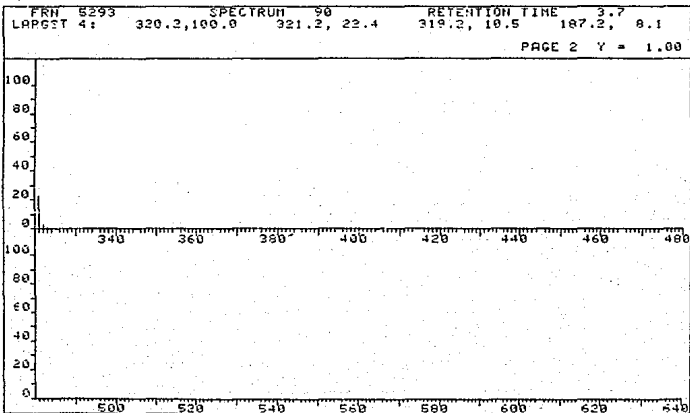
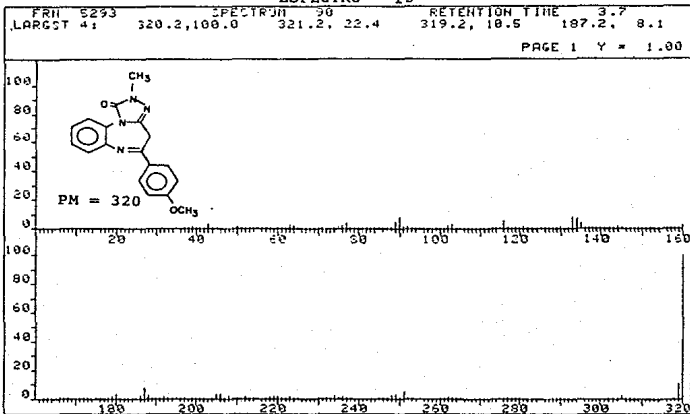


ESPECTRO 14

FEN 5055 SPECTRUM 168 RETENTION TIME 5.0  
 LARGIT 4: 290.3, 100.0 291.3, 15.7 90.2, 9.8 289.3, 9.1  
 PAGE 1 Y = 1.00

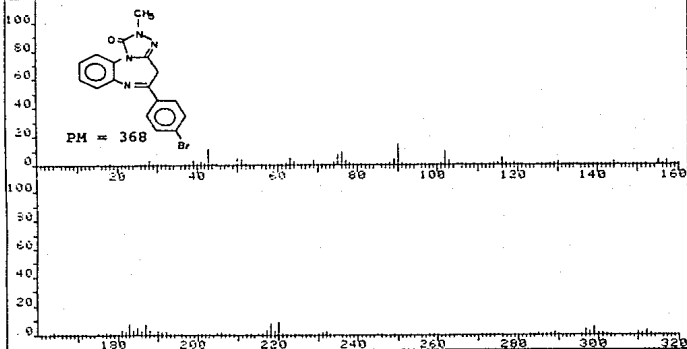


ESPECTRO 15

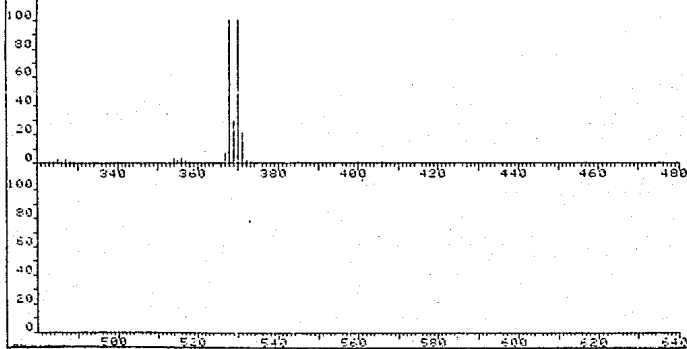


ESPECTRO 16

FRN 5281 SPECTRUM 42 RETENTION TIME 1.8  
 LARGEST 4: 370.4,100.0 369.4,100.0 369.4, 30.7 371.4, 21.3  
 PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5281 SPECTRUM 42 RETENTION TIME 1.8  
 LARGEST 4: 370.4,100.0 369.4,100.0 369.4, 30.7 371.4, 21.3  
 PAGE 2 Y = 1.00



BIBLIOGRAFIA

1. Foye, W.O. "Principios de Química Farmacéutica", Ed. Reverté. S.A., Barcelona, 1984.
2. Bowman, W.C. and Rand, M.J., "Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas", 2a. ed. Ed. Interamericana, México, 1984.
3. Goodman, A., Goodman, L. and Gilman A., "Las Bases Farmacológicas de la terapéutica", 6a. ed., Ed. Panamericana, México, 1981.
4. Sternbach, H.L., J. Med. Chem., 22, 1 (1979)
5. Koechlin, B.A., Schwartz, M.A., Krol, G. and Oberkansli, W., J. Pharm. and Exp. ther., 148,399 (1965)
6. Archer, G.A. and Sternbach, L.H., Chem. Rev., 68, 747 (1968).
7. Cortés, C.E. "Apuntes de Espectrometría de Masas" U.R.S., Fac. Química, U.N.A.M. 1968.
8. Budzikiewicz, C.D. Williams, D.H., "Mass Spectrometry of Organic Compounds" Chapter 23, Holden-Day, U.S.A. 1967.
9. Maccoll, A., Org. Mass. Spectrom., 14, 1 (1979).
10. Burlingam, A.L. and Baillie, At., Anal. Chem., 52, 214 (1980).
11. Korolkovas, A., "Compendio Esencial de Química Farmacéutica" Ed. Reverté, Barcelona, 1979, Cap. I.
12. Cohen, M., Ann. Rep. in Med. Chem., 10, 30 (1973).
13. Allen, R.C., Ann. Rep. in Med. Chem., 20, 318 (1985).
14. Ellefson, C.R., Woo, Ch., Miller, A. and Kehr, J.R., J. Med. Chem., 21, 952 (1978).
15. Lahti, R. and Gall, M. J. Med. Chem., 19,1064 (1976).
16. Hester, J.B., Duckamp, O.J. and Chidester, C.G. Tetrahedrom Lett., 16, 1609 (1971).
17. Momose, T., Ishii, S. and Kuge, T., Curr. ther. Resp., 19, 277 (1975).

18. Gall, M., Hester, J.B., Rudzik, A.D. and Lahti, A., J. Med. Chem., 19, 1057 (1976).
19. Hester, J.B., Rudzik, A.D. and Voigtlander, P.V., J. Med. Chem., 23, 402 (1980).
20. Hester, J.B., Rudzik, A.D. and Kamdar, B.V., J. Med. Chem., 14, 1078 (1971)
21. Itil, I.M., Polvan, N., Egilmes, S., Saletto, B. and Marasa, J., Curr. Ther. Resp. Clin. Exp., 15, 603 (1973).
22. Wang, R.H. and Stockdale, S.L., J. Int. Med. Resp., 1, 600 (1973)
23. Hester, J.B., Rudzik, A.D. and Voigtlander, D.V., J. Med. Chem., 23, 392 (1980).
24. Naza, M.E., Galíndez, M., Martínez, R. and Cortés, E. J. Het. Chem., 19, 107 (1982).
25. Cortés, E., Martínez, R. and Zarza, A., J. Het. Chem., 20, 1615 (1983).
26. Cortés, E. and Martínez, R., J. Het. Chem., 20, 161 (1983).
27. Hernández, S.R. "Síntesis y Espectrometría de Masas de 2-(o-R,-anilina)-7-(p-R,-fenil)-8-metoxi-4,5-benzo-2-noneñ y sus derivados", Tesis Profesional, Q.F.B., UNAM-FES Cuahutitlán, 1984.
28. Maldonado, G.N., "Síntesis y Espectrometría de Masas de los derivados 2,4-dihidro-5-(p-R-fenil)-1H-S-triazolo (4,3-a) 1,5-benzodiazepin-1-onas", tesis profesional, Química, U.A.E.M., Toluca, México. 1984.
29. Walser, A., Flynn, T. and Fryer, R.I. J. Het. Chem., 20, 791 (1983).
30. Sugasawa, T., Adachi, M. and Sasakura, K., J. Med. Chem., 28, 761 (1985).
31. Aversa, M.C., Ferlazzo, A., Giannetto, P. and Kohnkc, F.H., Synthesis, 230 (1986).
32. Masahiko, T., Tsuguyiasa, T. and takasi, S., J. Het Chem., 24, 797 (1987).

33. Glamkaswki, E.J. and Chiang, Y., J. Het. Chem., 24, 1599 (1987).
34. Back, M.G., D. Pardo, M.R., Evans, B.E. and Rittle, E.K., J. Med. Chem., 31, 264 (1988)
35. Sternbach, L.H., Arz. Forsch., 22, 229 (1978).
36. Rosenstein, E. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", 32 ed. Ed. Ediciones P.L.M., S.A., México, 1986.
37. Mohler, H. and Okada, T., Science, 198, 894 (1977).
38. Williams, M., J. Med. Chem., 26, 619 (1983)
39. Schack, W., Schloser, W. and Randall, L.D. Adv. Pharmacol. Chemother., 10, 119 (1972).
40. Greenblat, D.J. and Shader, R.I., N. Engl. J. Med., 291, 1011 (1974).
41. Greenblatt, D.J. and Shader, R.I., N. Engl. J. Med., 291, 1239 (1974).
42. Braestrup, C., Schmiechen, R., Neef, G., Nielsen, M., Peterson, E.N., Science, 216, 1241 (1982).
43. Young, A.B., Zurin, S.R. and Snyder, S.H., Proc. Nat. Acad. Sci., 71, 2246 (1974).
44. Davidoff, R.A.; Shank, R.P., Graham, L.T. Aprison, M.H., Werman, R., Nature, 214, 680 (1967).
45. Hunter, P.W. and Webb, G.A. Tetrahedron, 28, 5573 (1972)
46. Rendic, S., Klasinc, L., Sunjic, V., Kojfecz, F., Kramer, V. and Mildner, P., Biom. Mass. Spectrom., 2, 97 (1975)
47. Benz, W. et al., Org. Mass. Spectrom., 14, 154 (1979).
48. Arellano, R., Martínez, R. and Cortés, E., J. Het. Chem., 19, 321 (1982).
49. Rojas, C.R., "Síntesis y diferenciación de Isómeros (5) y (12)-N-metil -11-(o;p-R-anilina)-5H-dibenzo (b,c) (1,4) diazepina por Espectrometría de Masas", tesis profesional, Q.F.B. UNAM-FES Cuahutitlán, 1985.



50. Mohiuddin, G., Reddg, P.S., Anmed, K and Ratnam, C.V.,  
Org. Mass Spectrometry, 20, 787 (1985).
51. Beynon, J.H., "Mass Spectrometry and its application to  
Organic chemistry" Ed. Elsevier Publishing Co., London  
1960. Cap. I.
52. Wien, W., Ann. Phys., 65, 440 (1898)
53. Thompson, J.J., Phil. Mag., 21, 225 (1911)
54. Dempster, A.J., Phys. Rev., 11, 316 (1918).
55. Aston, F.W., Phil. Mag., 38, 707 (1919)
56. Nier, A.O., Rev. Sci Instr., 11, 212 (1940)
57. Saunders R.A., Griffith I.R. and Saalfed, F.E., Biom.  
Mass Spectrom., 17, 192 (1974)
58. Callery, P.S. Strognew, M. and Ageeland., Biom. Mass.  
Spectrom., 6, 23 (1979).
59. Janden, D. and Cho. A., Ann. Rev. Pharmacol., 13, 371 (1973).
60. Kapetanovic, M. and Kupferberg, H.J., Biom. Mass.  
Spectrom., 7, 47(1980).
61. Rubio, F., Chen., S., Crews, T., J. Chromotogr., 421,  
281 (1987).
62. Min, B.H. and Garland, W.A., J. Chromatogr., 139, 121 (1977)
63. Clatworthy, A.J., Jones, L.V. and Whitehome, M.J., Biom.  
Mass Spectrom., 4, 248 (1977)
64. Covey, T.R., Crowther, J.B., Dewey, E.A. and Hencon, J.D.,  
Anal. Chem., 57, 474 (1985).
65. Biemann, K. and McMurray, W., Tetrahedrom. Lett., 647 (1965).
66. Tsao, R. and Voorhees J.K., Anal. Chem., 56, 368 (1984).
67. Yamamoto, Y. and Susuki., Biom. Mass. Spectrom., 6, 205  
(1979).
68. Faull, F.K., Tyler, A.N., Sim, ii. and Barchas, D., Anal.  
Chem., 56, 308 (1984) Particula Inducida IEM.

69. Muller, M.O., Seibl, J., Simon, W., Anal. Chim. Acta., 100, 263 (1978).
70. Torgerson, D.F., Showransi, R.P. and Macfarlane, Biochem. Biophys. Resp. Commun., 60, 616 (1974).
71. Tabet, J.C. and Cotter, R.J. Anal. Chem., 56, 1662 (1984).
72. Benninghove, A. and Sichtermann, W.K., Anal. Chem., 50, 180 (1978).
73. Jelus, B. et al., Anal. Chem., 46, 729 (1974).
74. Boom, J.J., DeBoer, W.K., Kryssen, F.J. and Wouters, J.T.M., J.G. Microbiol., 122, 119 (1981).
75. Elke, A., Flossdorf, J., Habich, W., Anal. Bioch., 101, 413 (1980).
76. Mitchell, A., Needlema, M., J. Pharm. Sci, 7, 25 (1978).
77. Self, R., Biom. Mass Spectrom., 6, 361 (1971).
78. Pereira, W. et al., Geochim. Cosmochim Acta, 39, 163 (1975).
79. Shankai, Z., Conzemius, R.J. and Svec, J. Anal. Chem., 56, 382 (1984).
80. Brauchli, P., Denofen, V., Budziklewitzi, H., Ajerassi, C.J., J. Am. Chem. Soc., 86, 1895 (1964).
81. Brent, D.A. Yeawell, D.A., Chem. Ind., 4, 190 (1973).
82. Larka, E.A., Hove, I. Beynon, J.A., Zarelskii, Z. V.I., Tetrahedrom, 37, 2625 (1981).
83. Flynn, E.H. "Cephalosporin and penicillin chemistry and Biology" N.Y. N.Y. 1972.
84. Guthihonda, R.M., Cama, I.D. and Christensen, B.G. J. Am. Chem. Soc., 96, 7584 (1974).
85. Bose, A.K., Doyal, B., Chowla, H.P.S. and Mankas, M.S. Tetrahedrom Letter, 28, 2823 (1972).
86. Finhelstein, J., Holden, K.A. and Perchonock, C.D. Tetrahedrom Lett., 1629 (1978).

87. Kunimatsu, Masakiko., Iwai, Shigetami., Takai, Kazumitsu.,  
Chemotherapy, 34, 581 (1986).
88. Fraschini, F., Scaglione, F., Proto, M., Chemotherapy,  
33, 93 (1987).
89. Base, A.K., Ram, B., Hoffman, W.A., Hutchinson, A.J. and  
Manhas, M.S., J. Het. Chem., 16, 1313 (1979).
90. Sciavolino, F.C., Ann. Report. in Med. Chem., 20, 127  
(1985).
91. Gootz, T.D., Ann. Report in Med. Chem, 20, 137 (1985).
92. Ceballos, M.I. "Síntesis y Espectrometría de Masas del  
2-(N-(metil)-O-R<sub>1</sub>-Fenilamina)-7-(p-R<sub>2</sub>-fenil)-8-metoxi-4,  
5-benzo-3-aza-nohem, y sus derivados" Tesis profesional,  
químico, U.A.E.M., Toluca, México. 1985.
93. Nardi, D. Tajana, A. and Rossi, S.J. Het. Chem., 10  
1815 (1973)
94. Jiménez, R.M. Domínguez, E. Badia, D. Alonso, R.M. and  
Vicente, F., J. Het. Chem., 24, 421 (1987).
95. Broxton T.J. and Wright, J. Org. Chem., 51, 2965 (1986)
96. Lloyd, D., Adv. Het. Chem., 17, 2 (1979).
97. Sinkula, A.A. and Xalkowsky, S.H.J., Pharm. Sci., 64,  
3259 (1975)
98. Matsumoto, M., Matsumura, Y., Ito, A and Yonezawat.,  
Bull. Chem. Soc. Jap., 43, 1496 (1970).
99. Yonezawa, T., Matsumoto, M. and Kato, H., Bull. Chem.  
Soc. Jap., 41, 2543 (1968).
100. Okawato, Y. and Takagi, K., J. Het. Chem., 24, 885 (1987).