

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



“Síntesis y Espectrometría de Masas de los derivados  
1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,  
4-benzodiazepin-2-ona”

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**Químico Farmacéutico Biólogo**  
P R E S E N T A :  
**Isidro Ebromares Martínez**

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

2000

287225



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESCO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Síntesis y Espectrometría de Masas de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5[(o;p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepín-2-ona".

que presenta el pasante: Isidro Ebromares Martínez  
con número de cuenta: 7908491-2 para obtener el TÍTULO de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 18 de mayo de 2000

PRESIDENTE	<u>Dr. Guillermo Penieres Carvillo</u>	
VOCAL	<u>Dr. José Luis Arias Téllez</u>	
SECRETARIO	<u>Dra. Olivia García Mellado</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Virginia Benítez Solís</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en C. Benjamín Velazco Bejarano</u>	

La presente tesis se realizó en el área de investigación en Síntesis Orgánica Heterocíclica y Espectrometría de Masas en el Instituto de Química y en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. en Química Orgánica Olivia García Mellado y el Dr. en Química Orgánica Eduardo Cortés Cortés, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT, proyecto No. 127232E.

*A mi Madre,*

*Se volvió en materia la quimera  
Emergeó de tus sueños, palpable, visibles, languida y transparentes  
Como un feto, de una fuente de imaginación y sentimiento del aquel amor  
del hombre que despertó en ti.  
La sembrastes en el jardín con el resto de las rosas, la regastes con agua a  
veces con lágrimas.  
Seguro estabas que tu flor retoñaba.  
Evocabas en tu mente de enorme felicidad al saber que era un verdadero  
hombre un verdadero profesionista.*

*A mi querida Universidad Nacional Autónoma de México*

*Que me levantó el velo de la indulgencia, abriendo los ojos hacia un  
universo del conocimiento y el aprendizaje.*

*Al Dr. Eduardo Cortés*

*Nos enseñó aprender cosas nuevas manteniendo vivo el interés por la vida  
que las victorias se ganan con la ayuda de la fe, la paciencia, la constancia,  
la determinación y la acción. Gracias*

*A la Dra. Olivia García Mellado*

*Que sembró en mi, la semilla del conocimiento, que germinó con sus  
cuidados, su paciencia y esmero. Que da fruto maduro para seguir  
sembrando el gusto por el conocimiento. Porque todo llega a su debido  
tiempo. La paciencia tiene su recompensa. Gracias.*

*A mis grandes amigos*

*El amor de los amigos son tesoros que hay que cuidar y escogerlos con  
cuidado que son tesoros hay que conservar para siempre.*

*Isidro*

*El mayor mérito es la perseverancia, la seguridad de que cuando hay  
voluntad no existe límites y la convicción de que en la vida nunca se  
termina por aprender.*

## INDICE

---

1.- Introducción	1
2.- Generalidades de las benzodiazepinas	2
3.- Objetivos	1 3
4.- Ruta General de Síntesis	1 4
5.- Metodología	1 6
6.- Discusión de Resultados	2 0
7.- Conclusiones	5 4
8.- Bibliografía	5 5
9.- Apéndice	5 7

## Introducción

Entre los medicamentos que son empleados para el tratamiento de la tensión y la ansiedad (neurosis) se destacan principalmente los tranquilizantes menores o ansiolíticos que pertenecen a las benzodiazepinas, este tipo de compuestos actúan sobre el Sistema Nervioso Central y su efecto está relacionado con las dosis administradas.

El efecto de estas drogas es la supresión de la ansiedad; también se han utilizado en tratamientos de trastornos psicofisiológicos en donde la ansiedad se traduce en manifestaciones somáticas como la hiperquinesia, alteraciones gástricas, dermatopatía gástrica y asma. La causa de la ansiedad o la tensión está asociada con el estrés de todos los días. Tomando en cuenta el desarrollo de los países y la explosión demográfica, este tipo de fármacos son de gran importancia a nivel clínico ya que una parte de la población mundial los consume.

También se han empleado las benzodiazepinas en padecimientos que se acompañan de espasmos musculares (anticonvulsivo) y en problemas de desorden neuronal como la paraplejía (antiepiléptico).

Se ha reportado en la literatura que las 1,4-benzodiazepinas son farmacológicamente activas, por ello ha surgido el interés por estudiar nuevas rutas de síntesis orgánica para obtener nuevos compuestos para mejorar la actividad farmacológica y con menores efectos secundarios y toxicólogos.

En el presente trabajo de tesis se desarrolla una nueva ruta de síntesis para la obtención de 13 derivados de la 1-R1-5-[(o-; p-R2)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, no descritos en la literatura, con posible actividad sobre el Sistema Nervioso Central. Así como la caracterización de cada uno de los derivados mediante las técnicas de Espectrometría de Masas, Espectroscopía de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y Experimentos Bidimensionales.

## Generalidades de las benzodiazepinas

### Antecedentes históricos

La psicofarmacología es una de las ramas de la farmacología que se ocupa de los psicotrópicos y los psicofármacos cuya acción principal es sobre los procesos mentales o emocionales modificando las actividades psíquicas.

Delay y Deniker han propuesto una clasificación de las drogas como:

- 1.\_ Psicolépticas o drogas depresoras psíquicas como :
  - a) Hipnóticos.
  - b) Neurolépticos o tranquilizantes mayores.
  - c) Tranquilizantes menores o ansiolíticos.
- 2.\_ Psiconalépticos o drogas psicotrópicas estimulantes como:
  - a) Estimulantes psíquicos.
  - b) Drogas antidepresivas o timoanalépticas.
- 3.\_ Psicodislépticos o drogas perturbadoras psíquicas como:
  - a) Alucinógenos o drogas psicotomiméticas:

Los tranquilizantes poseen un efecto calmante de la hiperexcitabilidad nerviosa, sin presentar embotamiento de la conciencia, pero se presenta tendencia al sueño con dosis usual. Los tranquilizantes están clasificados en el grupo de las drogas psicotrópicas y son aplicados en el tratamiento de las enfermedades mentales, su acción no es exclusiva como calmante, sino que son capaces de modificar los procesos psicopatológicos de los enfermos mentales como la esquizofrenia. Para la psicosis, los fármacos empleados son los tranquilizantes mayores. En cambio, en trastornos mentales leves como la neurosis, la tensión y la ansiedad, se emplean tranquilizantes menores con una acción ansiolítica.

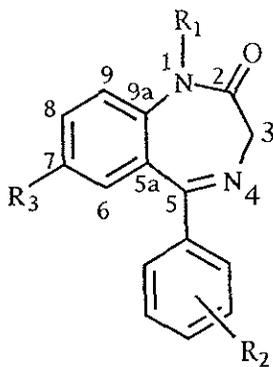
Recientes acuerdos han clasificado a las drogas tranquilizantes como:

- 1.\_ Neurolépticos o tranquilizantes mayores.
  - a) Fenotiazinas y análogos (productos similares).
  - b) Butirofenonas.
  - c) Alcaloides de la rauwolfia.
- 2.\_ Drogas antimaniacas.
  - a) Litio.

### 3.\_ Drogas tranquilizantes menores o ansiolíticas

- a) Benzodiazepinas.
- b) Propanodiolos.
- c) Dibenzobicyclooctadienos.

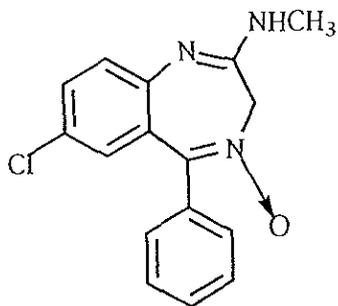
Las drogas denominadas tranquilizantes menores son capaces de presentar fenómenos de farmacodependencia como es el caso de las benzodiazepinas, propanodiolos y los dibenzobicyclooctadienos. Los tranquilizantes menores presentan actividad farmacológica como ansiolítico hipnótico no barbitúrico, anticonvulsivo o antiepiléptico y relajante muscular; entre este tipo de drogas podemos citar a las benzodiazepinas. Ejemplo de estos compuestos son las 1-R<sub>1</sub>-5-(R<sub>2</sub>-fenil)-7-R<sub>3</sub>-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (1).



1

1-R<sub>1</sub>-5-(R<sub>2</sub>-fenil)-7-R<sub>3</sub> -3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

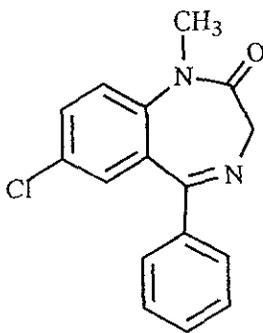
Los tranquilizantes con estructura base a las 1,4-benzodiazepinas se han distinguido por su gran actividad (a dosis bajas) y por su rango terapéutico alto. El primer compuesto farmacológicamente activo de las benzodiazepinas fue el clordiazepóxido, sintetizado en 1955 por L. H. Sternbach y colaboradores en los laboratorios Hoffman-La Roche en Nutley U.S.A. El perfil farmacológico de las benzodiazepinas fue reconocido en 1957, cuando el Dr. Lowell Randall informó los resultados de las propiedades sedantes y tranquilizantes de este compuesto<sup>11,12</sup>. Después de dos años de estudios farmacológicos en 1960 se comercializó en el mercado de Estados Unidos de Norteamérica (U. S. A.) bajo el nombre comercial de Librium (2)<sup>11</sup>.



2

**Librium**

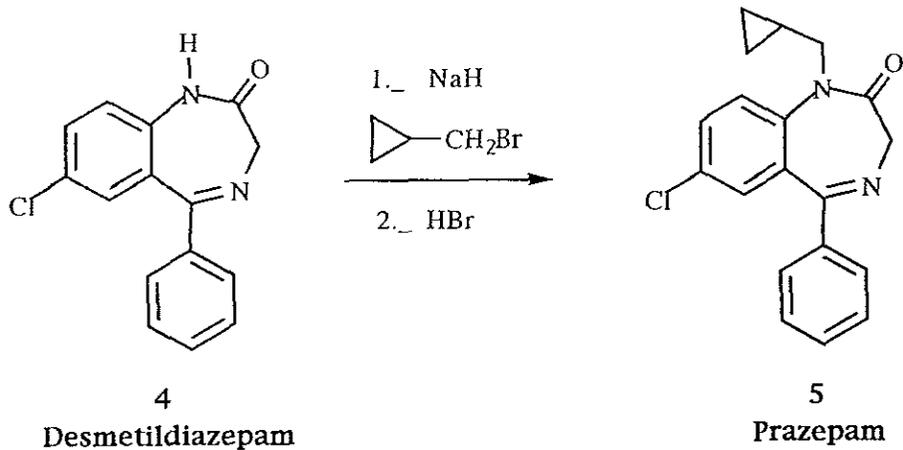
El compuesto más importante en el campo de las 1,4-benzodiazepinas es el Diazepam (3) que fue descubierto también por L. H. Sternbach y es conocido con el nombre comercial de Valium el cual resultó ser 3 a 10 veces más potente que el Clordiazepóxido. El Valium presenta una toxicidad extremadamente baja, además de poseer actividad terapéutica anticonvulsiva. Este compuesto fue introducido en el mercado a finales de 1963 en Estados Unidos de Norteamérica (U. S. A.)



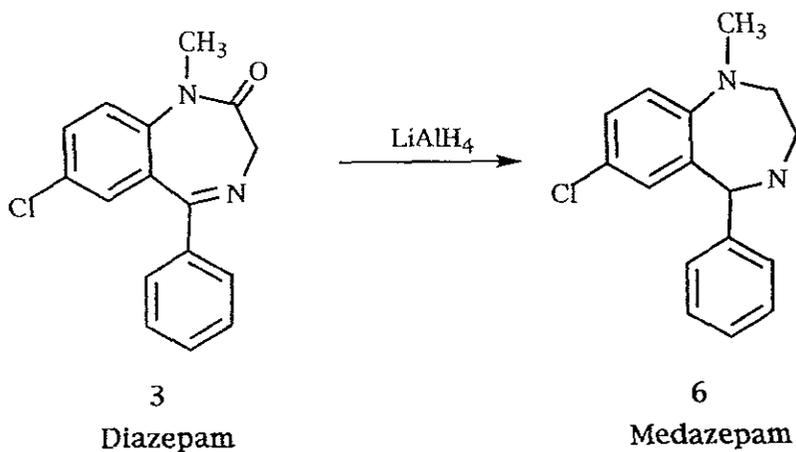
3

**Diazepam (Valium)**

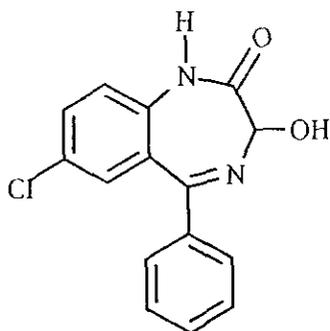
Estudios posteriores dieron como resultado una gran variedad de compuestos sintetizados, como es el caso del Prazepam (4) el cual logró ser sintetizado por alquilación del Desmetildiazepam (5) usando hidruro de sodio y bromuro de ciclopropilmetilo. El Prazepam (4) resultó ser farmacológicamente activo como ansiolítico, relajante muscular y tranquilizante.



La reducción del Diazepam con hidruro de litio y aluminio dio el Medazepam (6) el cual resultó ser activo como ansiolítico<sup>10,11</sup>.

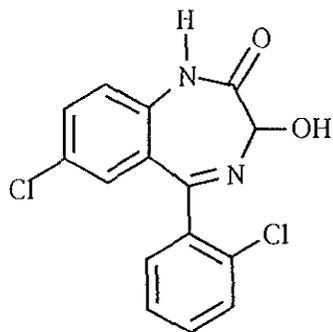


El Oxazepam (7) y el Lorazepam (8), que poseen un grupo hidroxilo en la posición 3 son distinguidos de las otras benzodiazepinas por su corta acción y su escasa actividad anticonvulsiva<sup>10</sup>.



7

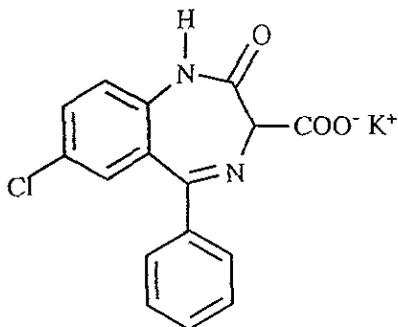
Oxazepam



8

Lorazepam

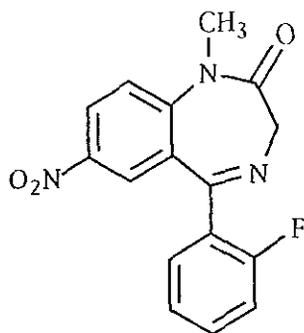
El Clorazepato (9) es empleado como la sal de potasio, y en el estómago se descarboxila produciendo la Desmetildiazepina la cual es activa farmacológicamente.



9

Clorazepato

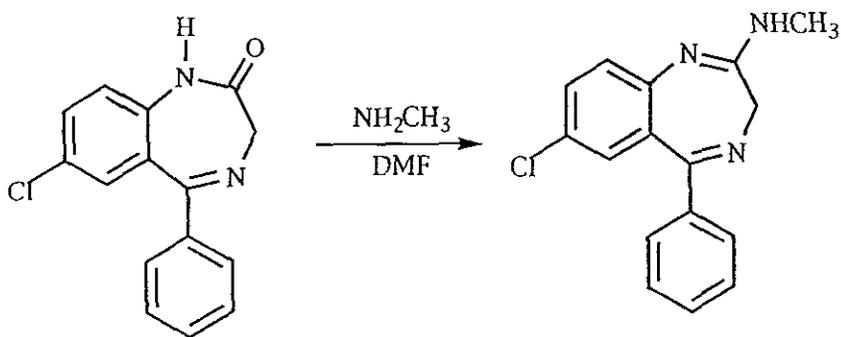
Compuestos con el grupo nitro en la posición 7 del anillo 1,4-benzodiazepina como el Flunitrazepam (10) son empleados como hipnóticos<sup>10,11</sup>.



10

Flunitrazepam

Estudios posteriores en la síntesis de derivados de las benzodiazepinas fueron orientados hacia el intercambio de los sustituyentes en el anillo diazepínico de estos compuestos, tal fue el caso de Frey quién a partir de la 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (11) en presencia de metilamina en dimetilformamida obtuvo la 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina (12)<sup>12</sup>.



11

12

## Acción farmacológica.

Las principales acciones farmacológicas de las benzodiazepinas son como agente sedativo, hipnótico, ansiolítico, anticonvulsivo, miorelajante y amnésico y por lo cual se les confiere un gran valor terapéutico<sup>11</sup>. Entre las principales ventajas de las benzodiazepinas se encuentra su alta eficacia a dosis bajas y su alto intervalo terapéutico. Su uso requiere consideraciones en cuanto a la diferencia en potencia y a su velocidad de eliminación que existe entre los diferentes tipos de benzodiazepinas, así como los requerimientos individuales de cada paciente<sup>10</sup>.

Las benzodiazepinas se utilizan en el tratamiento de los trastornos psicofisiológicos en donde la ansiedad se traduce en manifestaciones somáticas como la hiperquinesia, alteraciones gastrointestinales y dermatopatías, así como en enfermedades orgánicas específicas como la úlcera. También se utilizan en padecimientos que se acompañan con crisis convulsivas<sup>2</sup>.

Como hipnóticos, las benzodiazepinas son principalmente indicadas por periodos transitorios o cortos en el caso de insomnio por lo cual su uso es limitado a pocos días no excediendo las dos semanas. El Temazepam, Loprazolam y Lormetazepam que tienen una duración media, son recomendados en periodos cortos<sup>5</sup>. El Diazepam es efectivo en dosis única o dosificado intermitentemente. Las benzodiazepinas potentes de corta actividad como el Triazolam, parecen tener gran riesgo ya que presentan efectos adversos.

Como ansiolítico, las benzodiazepinas son usadas generalmente en conjunto en tratamientos psicológicos, antidepresivos, también han sido indicadas para el estrés agudo, la ansiedad episódica, en fluctuaciones de ansiedad generalizada y en el tratamiento inicial de pánico severo y agorafobia. El Diazepam es usualmente el fármaco de mayor elección administrado en una dosis única en períodos muy cortos (1 a 7 días) o cortos (2 a 4 semanas) y pocas veces por períodos largos. El Alprazolam ha sido muy usado particularmente en Estados Unidos de Norteamérica (U. S. A.) pero no es muy recomendado por periodos largos de tratamiento<sup>10</sup>.

Las benzodiazepinas como el Diazepam, Clorazepam y Clobazam son empleadas en la epilepsia, el Midazolam es empleado como anestésico y en algunos desordenes motores y ocasionalmente en psicosis aguda<sup>6</sup>. La mayor ventaja clínica de las benzodiazepinas es su gran eficacia ya que actúan rápidamente. El efecto adverso es perjudicar el aspecto psicomotor especialmente en personas de edad avanzada. El uso por periodos largos

causa tolerancia, dependencia y recientemente se ha encontrado que ocasionan daños teratológicos<sup>4</sup>.

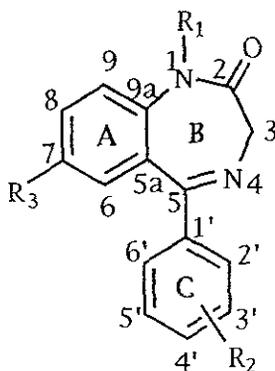
### Mecanismo de acción

En el Sistema Nervioso Central las benzodiazepinas facilitan la acción del  $\gamma$ -amino butírico (GABA) a nivel de los sitios receptores postsinápticos, ya que incrementan la afinidad del H-GABA por sus sitios postsinápticos de reconocimiento al competir con el factor endógeno denominado GABA-globulina el cual regula alostéricamente este procesos<sup>3,6,7,10,11</sup>.

Este efecto se provoca por una reacción con los receptores específicos (receptores benzodiazepínicos) los cuales van ligados estrechamente con los receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA-A receptores) en el Sistema Nervioso Central. La sustancia transmisora inhibitoria (GABA) origina una abertura de los canales de cloruro, la conductibilidad del cloruro en la membrana nerviosa aumenta, por lo que disminuye la reacción a los estímulos despolarizantes. Las benzodiazepinas aumentan la afinidad de los GABA a su receptor, resultando así una igual concentración de GABA y una mayor unión con el receptor y el efecto más intenso, por lo que la excitabilidad de las células nerviosas disminuye<sup>3,5,6</sup>.

### Relación estructura-actividad.

Después de realizar la síntesis de varios compuestos benzodiazepínicos se estableció una serie de reglas en donde se observaron varios efectos en su actividad biológica de acuerdo al tipo de sustituyentes sobre los anillos A, B y C<sup>5,14</sup>.



La actividad farmacológica se incrementa cuando en el anillo A se presentan sustituyentes electroatrayentes en la posición 7, tales como halógenos, grupo nitro y CF<sub>3</sub>. En cambio su actividad se ve disminuida con sustituyentes voluminosos o grupo electrodonadores como CH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>.

La actividad biológica se incrementa si un grupo metilo se encuentra en la posición 1 del anillo B y disminuye su actividad conforme aumenta el tamaño del sustituyente alquilo, como es el caso del sustituyente terbutilo que hace totalmente inactiva a la benzodiazepina.

La actividad farmacológica se incrementa cuando el anillo C presenta sustituyentes halógenos en la posición 2' (ejemplo Cl y F) y decrece muy fuertemente con sustituyentes en la posición 4'.

Otros autores señalan que para tener mayor potencia contra la ansiedad las benzodiazepinas deben presentar las siguientes características estructurales:

- a) Un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno en la posición 1.
- b) Un grupo electroatrayente (ejemplo Cl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>) en la posición 7.
- c) Un grupo fenilo (con sustituyente electroatrayente como F, Cl, en la posición orto), en la posición 5 del anillo benzodiazepínico<sup>2,13,15</sup>.

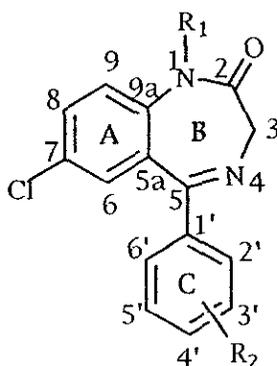
## Planteamiento del problema

Las benzodiazepinas son fármacos que pertenecen al grupo de los tranquilizantes menores o ansiolíticos. Proviene del núcleo común de 1,4-benzodiazepina que fue obtenido por síntesis orgánica. Son utilizados en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos tales como la ansiedad, convulsiones e hipertonia muscular ya que tienen un efecto ansiolítico, sedante y anticonvulsivo<sup>9,18</sup>.

Debido al tipo de uso que tienen estos fármacos existe una parte de la población mundial que los consume (0.5%). Estudios realizados por Wright señalan que el uso de las benzodiazepinas como ansiolíticos es del 0.3 al 1.95% y como hipnóticos de 0.6 a 3.9 % de la población mundial.

Se han reportado que en algunos casos las 1,4-benzodiazepinas como el Nitrazepam y el Nimetazepam presentan efectos adversos como alteraciones tisulares, retardo en la diferenciación celular y trastornos conductuales<sup>20</sup>.

Resulta de gran importancia el sintetizar derivados de los compuestos como las 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV), en donde se realizan variaciones tanto de los sustituyentes en las posiciones 2' y 4' (*orto* y *para*) del fenilo; así como la adición de sustituyentes metilo y etilo en la posición 1 del anillo benzodiazepínico. Tales compuestos pueden ser farmacológicamente activos.

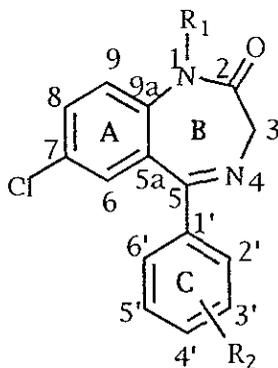


IV

Adicionalmente a la caracterización estructural de dichos compuestos se efectuará un estudio completo por Espectrometría de Masas para proponer los Mecanismos de Fragmentación que dan lugar a los iones más importantes y el Patrón General de Fragmentación; así como efectuar sus estudios completos por Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y Espectroscopía Infrarroja.

## Objetivos

1. Realizar la síntesis de los derivados de la 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



### IV

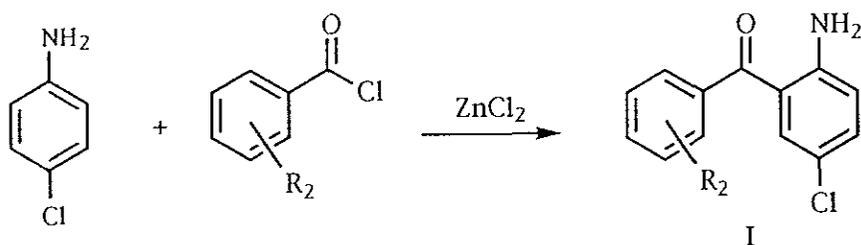
2. Elucidar la estructura de los nuevos derivados sintetizados apoyándose en los análisis de Espectrometría de Masas mediante Alta Resolución y Colisión Inducida por Disociación (CID), Espectroscopía de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) y Experimentos Bidimensionales.
3. Proponer los Mecanismos y el Patrón de Fragmentación de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona mediante el estudio de Espectrometría de Masas de Alta Resolución y Colisión Inducida por Disociación (CID).

## Ruta General de Síntesis

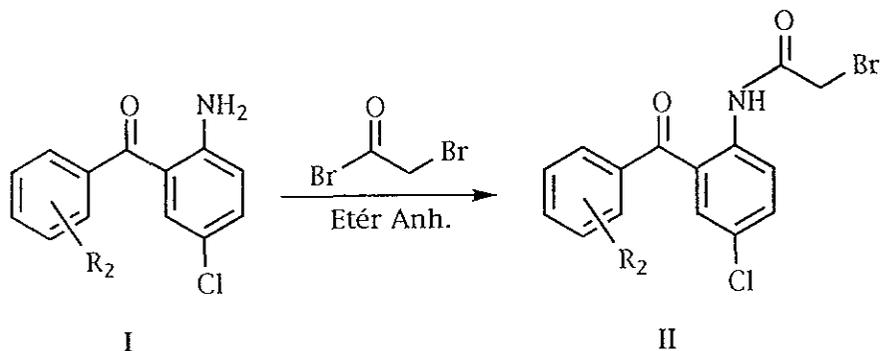
La síntesis de los derivados de la 1-R<sub>1</sub>-5-[o-; p-R<sub>2</sub>]-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona se llevó a cabo por una ruta sintética de cuatro pasos.

A continuación se describe el método general de síntesis para la obtención de cada uno de los intermediarios y productos finales.

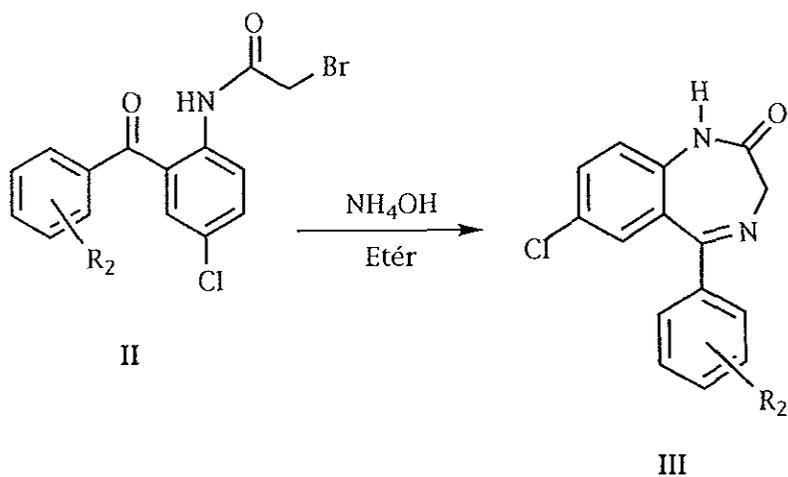
### Primer Paso.



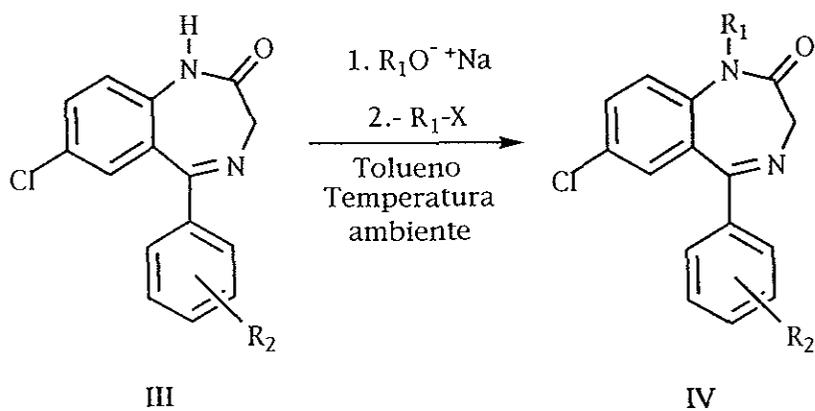
### Segundo Paso.



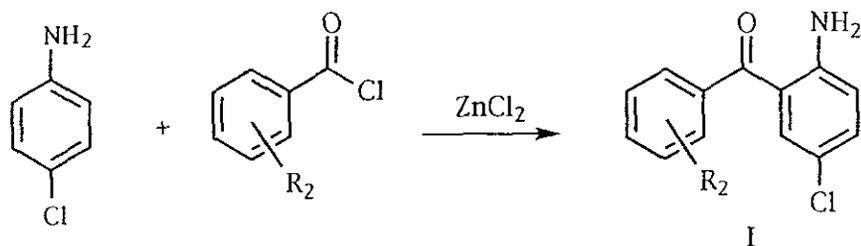
Tercer paso.



Cuarto paso.



## Obtención de la 2-amino-5-cloro-(o-; p-R<sub>2</sub>)-benzofenona.

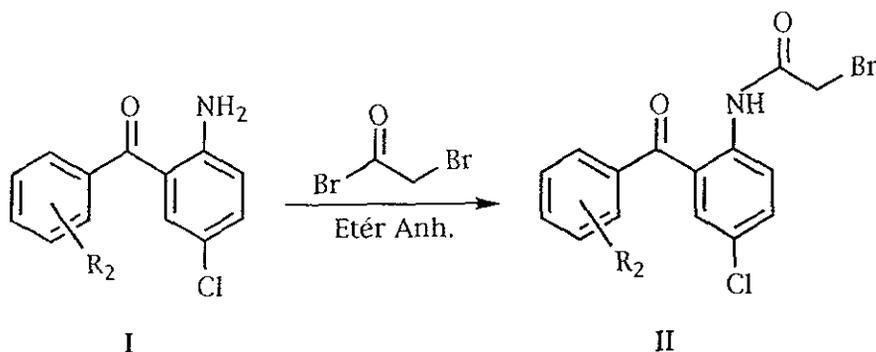


*Procedimiento:* En un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con una canasta de calentamiento, un refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética se colocan 21.0 mmol de (o-; p-R<sub>2</sub>)-cloruro de benzoilo, se aumenta la temperatura a 120°C. Se adiciona lentamente 8.4 mmol (1.07 g) de p-cloroanilina, se incrementa la temperatura a 180-200°C; posteriormente se adiciona lentamente 10.08 mmol (1.37 g) de cloruro de zinc anhidro y la temperatura se incrementa gradualmente hasta 220-230°C. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 24 h hasta que cese el desprendimiento de ácido clorhídrico.

La mezcla se enfría a 120°C, se lava con 30 ml de agua destilada caliente hasta eliminar el exceso de ácido benzoico y se decanta la fase acuosa. El proceso de lavado se realiza cinco veces, obteniéndose un residuo café-verde. El sólido residual se disuelve en una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>COOH y H<sub>2</sub>O (5.0: 3.5: 3.0 ml) se calienta a reflujo.

Al término del reflujo la mezcla de reacción se vierte en un vaso de precipitados que contiene hielo-agua obteniéndose un sólido verde-amarillo, el cual se extrae con diclorometano (50 ml), la fase orgánica se lava tres veces con agua destilada y una solución al 10% de hidróxido de amonio hasta un pH=7. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. Se concentra al vacío obteniéndose un sólido amarillo, se purifica por cromatografía en columna empacada con gel de sílice 60 utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (98:2). Se obtienen polvos amarillos con punto de fusión entre 83°C y 112°C y rendimientos de 40 a 47%.

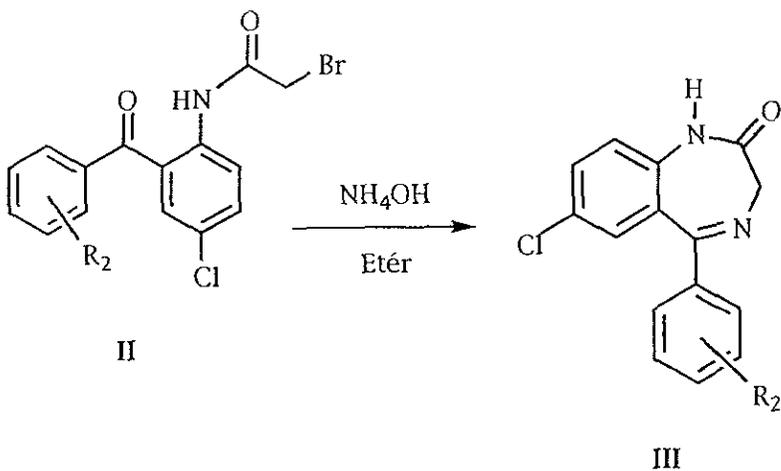
## Obtención de la 2-bromoacetamido-5-cloro-(o-; p-R<sub>2</sub>)-benzofenona



*Procedimiento.* En un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con un refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y baño de hielo a una temperatura entre 10-15°C se colocan 8.6 mmol de 2-amino-5-cloro-(o-; p-R<sub>2</sub>)-benzofenona disueltos en 30 ml de éter anhidro recién destilado, posteriormente se adiciona lentamente 43.0 mmol (3.75 ml) de bromuro de bromoacetilo y se mantiene la temperatura entre 10-15°C con agitación por 2 h.

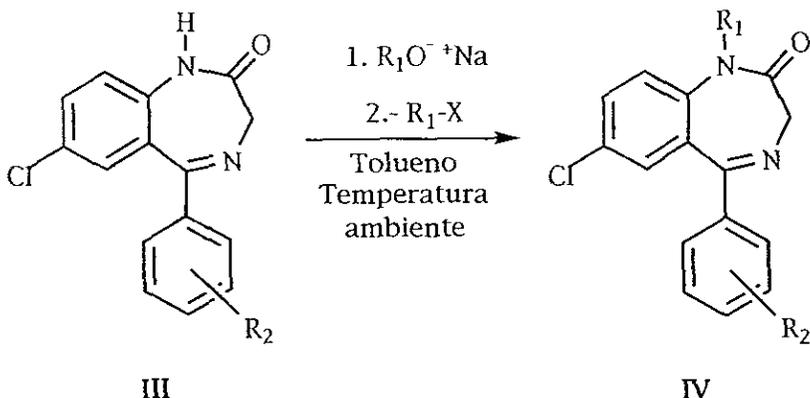
Después de este tiempo la mezcla de reacción se lava con hidróxido de amonio al 5% (20 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen sólidos blancos con punto de fusión entre 90°C y 126°C. Rendimientos de 90 a 98%.

Obtención de la 7-cloro-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



*Procedimiento:* En un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con un refrigerante de hielo seco en posición de reflujo, con agitación magnética y baño de agua, se colocan 2.97 mmol de 2-bromoacetamido-5-cloro-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-benzofenona disuelto en 63 ml de éter. Después se adicionan 60.0 ml de una solución de hidróxido de amonio/metanol al 20%. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente por 48 h. A la mezcla de reacción se le agrega una mezcla de éter/agua, se separa la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina a vacío el disolvente obteniéndose cristales amarillo-crema. Se purifica el producto obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice 60 mallas utilizando un sistema de elución hexano-acetato de etilo 60:40. Se obtienen sólidos blancos con punto de fusión entre 199°C y 248°C y rendimientos de 60 a 87%.

Obtención de la 1-R<sub>1</sub>-5-[o-; p-R<sub>2</sub>]-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

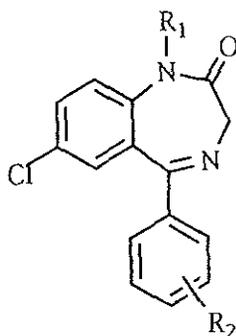


*Procedimiento:* En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético y baño de agua, se colocan 0.370 mmol de la 7-cloro-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, disueltos en 25 ml de tolueno anhidro. Se adicionan 1.88 mmol del alcóxido de sodio correspondiente (R<sub>1</sub>ONa) recién preparado y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se adicionan 1.1 mmol del yoduro de alquilo correspondiente (R<sub>1</sub>I). La mezcla de reacción se cierra herméticamente y se deja en agitación y temperatura ambiente por 7 días. Después la mezcla de reacción se extrae con 50 ml de tolueno, se lava la fase orgánica con 20 ml de agua destilada, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a vacío obteniéndose sólidos y semisólidos de color crema y amarillo. Se purifican por cromatografía en columna de gel de sílice 60 mallas utilizando un sistema de elución diclorometano-metanol 98:2. Los puntos de fusión y rendimientos de todos los compuestos finales se presentan en la sección de resultados.

## Rendimientos y características de los compuestos finales.

Se obtuvieron 13 derivados de la 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV), los cuales son semisólidos o sólidos de color amarillo o crema. Se obtuvieron con rendimientos del 35 al 94%. En la Tabla I se hace referencia a los rendimientos y las características de cada uno de los nuevos compuestos.

Tabla I



IV

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Peso Molecular g/mol	Rendimiento %	Punto de Fusión °C	Aspecto Físico
CH <sub>3</sub>	H	283	80	194	crema
H	o-Cl	304	94	196	crema
CH <sub>3</sub>	o-Cl	318	38	210	amarillo
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	o-Cl	332	35	semisólido	amarillo
H	p-Cl	304	80	210	amarillo
CH <sub>3</sub>	p-Cl	318	37	210	amarillo
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-Cl	332	45	semisólido	amarillo
H	o-F	288	89	200	amarillo
CH <sub>3</sub>	o-F	302	48	210	amarillo
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	o-F	316	37	semisólido	amarillo
H	p-F	288	85	212	amarillo
CH <sub>3</sub>	p-F	302	36	214	amarillo
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-F	316	45	semisólido	amarillo

## Espectroscopía de Infrarrojo.

Los espectros de IR fueron realizados en película o disolución de cloroformo y presenta una banda aguda entre 1693-1676  $\text{cm}^{-1}$  debido a la vibración de tensión C=O, además se presentan dos bandas en 1286-1130 y 1157-1016  $\text{cm}^{-1}$  debidas a la absorción generada por las vibraciones de tensión C-O.

Entre 1618-1599  $\text{cm}^{-1}$  se presenta una banda aguda debida a la vibración de tensión C=N y dos bandas aguda en 1350-1321 y 1327-1300  $\text{cm}^{-1}$  debidas a las vibraciones de tensión C-N. También se presentan las bandas características para las vibraciones de tensión de C=C, =C-H y -CH<sub>2</sub>.

Además en 3391  $\text{cm}^{-1}$  se presenta la vibración de tensión N-H para los productos finales cuando R<sub>1</sub> es hidrógenoy finalmente una banda aguda corta en 3118-2950  $\text{cm}^{-1}$  de tensión =C-H.

En la Tabla 2 se presenta una descripción detallada de las absorciones de IR de cada uno de los productos finales.

Tabla 2. Bandas de Absorción IR de los derivados de la 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )									
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	N-H	=C-H	CH <sub>2</sub>	C=O	C=N	C=C	C-N	C-O
CH <sub>3</sub>	H		3090	2918	1678	1612	1590 1564	1348 1300	1250 1130
H	o-Cl	3391	3119	2991	1693	1618	1590 1572	1325 1300	1253 1136
CH <sub>3</sub>	o-Cl		3100	2928	1678	1616	1600 1550	1350 1323	1130 1120
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	o-Cl		2950	2935	1676	1612	1590 1564	1321 1300	1269 1134
H	p-Cl	3391	3100	2957	1697	1610	1599 1508	1340 1321	1286 1157
CH <sub>3</sub>	p-Cl		2953	2920	1678	1612	1593 1564	1350 1319	1130 1107
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-Cl		2995	2938	1678	1610	1595 1550	1321 1300	1267 1094

Tabla 2 (continuación). Bandas de Absorción (IR) de los derivados de la 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

$\nu$ (cm <sup>-1</sup> )									
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	N-H	=C-H	CH <sub>2</sub>	C=O	C=N	C=C	C-N	C-O
H	o-F	3391	3119	2962	1693	1614	1580 1560	1327 1300	1257 1150
CH <sub>3</sub>	o-F		3100	2926	1678	1614	1580 1560	1340 1327	1130 1105
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	o-F		2984	2932	1674	1614	1590 1570	1327 1300	1263 1105
H	p-F	3391	3090	2953	1693	1612	1593 1576	1350 1321	1288 1016
CH <sub>3</sub>	p-F		2926	2854	1678	1612	1590 1570	1340 1321	1269 1101
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-F		3100	2950	1676	1599	1600 1580	1350 1319	1157 1101

## Resonancia Magnética Nuclear $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Para efectuar los espectros de RMN se utilizó  $\text{CDCl}_3$ . Se realizó el estudio completo por Resonancia Magnética Nuclear, se corroboró con ayuda de la técnicas bidimensionales COSY (Correlated Spectroscopy), NOESY (Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy) para la protónica; HETCOR (Heteronuclear Correlation), HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation), DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer), y APT (Attached Proton Test) para caso de la RMN $^{13}\text{C}$ .

En las tablas 3 y 4 se presentan los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, para todos los compuestos finales.

En general, los espectros de RMN $^1\text{H}$  presentan las características siguientes:

Cuando el sustituyente  $\text{R}_1$  es metilo, los protones del  $-\text{CH}_3$  se presentan entre 3.36 y 3.43 ppm.

Cuando el sustituyente  $\text{R}_1$  es etilo se presentan tres señales acopladas, una señal triple entre 1.11-1.21 ppm con dos señales cuadrúples entre 3.67-3.76 y 4.26-4.39 ppm. La primera corresponde al metilo y las dos segundas a los protones del metileno que no son equivalentes.

Entre 3.74-3.83 y 4.20-4.89 ppm se presentan dos señales dobles que corresponden al  $\text{H}_3$  del grupo metileno del anillo diazepínico.

Entre 7.02 y 7.29 ppm se presenta una señal doble con una constante de acoplamiento entre 2.4-2.7 Hz que corresponde al  $\text{H}_6$  del sistema benzodiazepínico.

Entre 7.42 y 7.60 ppm se presenta una señal doble de doble con dos constantes de acoplamiento entre 2.4-2.7 y 8.4-9.0 Hz que corresponde al  $\text{H}_8$  del sistema benzodiazepínico.

Entre 7.14 y 7.48 ppm se presentan una señal doble con una constante de acoplamiento entre 8.4-9.0 Hz que corresponde al  $\text{H}_9$  del sistema benzodiazepínico.

Para los compuestos que tienen el grupo  $\text{R}_2$  en posición *orto* en el anillo "C" se observa:

Entre 7.06 y 7.42 ppm se presenta una señal doble de doble con dos constantes de acoplamiento entre 1.2-2.0 y 7.2-8.8 Hz, esta señal corresponde al H<sub>3'</sub> del fenilo.

Entre 7.39 y 7.48 ppm se presenta una señal doble de triple con dos constantes de acoplamiento entre 1.8-2.1 y 6.3-8.4 Hz, esta señal corresponde al H<sub>4'</sub> del fenilo.

Entre 7.25 y 7.39 ppm se presenta una señal doble de triple con dos constantes de acoplamiento entre 1.2-2.1 y 6.3-7.9 Hz, esta señal corresponde al H<sub>5'</sub> del fenilo.

Entre 7.66 y 7.59 ppm se presenta una señal doble de doble con dos constantes de acoplamiento entre 1.8-2.4 y 7.4-7.9 Hz, esta señal corresponde al H<sub>6'</sub> del fenilo.

Para los compuestos que tienen el grupo R<sub>2</sub> en posición *para* en el anillo "C" se observa:

En el sistema aromático AA'BB' se presentan señales entre 7.39-7.56 y 7.09-7.42 ppm con una constante de acoplamiento de 8.4-9.0 que corresponde a los H<sub>2'</sub>; H<sub>6'</sub> y H<sub>3'</sub>; H<sub>5'</sub>, respectivamente.

Entre 9.70 y 10.59 ppm se presenta una señal simple que corresponde al N-H del anillo diazepínico y se intercambia el protón con agua deuterada.

En general las señales de protones aromáticos se presentan entre 7.02 y 7.66 ppm.

En los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  se presentan las siguientes señales:

Para los productos finales cuando  $\text{R}_1$  es metilo el carbono se encuentra entre 34.1-34.8 ppm.

Para los productos finales cuando  $\text{R}_1$  es etilo el carbono del metileno se presenta entre 42.1 y 42.3 ppm y para el metilo unido al metileno se presenta entre 13.0-13.7 ppm

Una señal entre 56.3-57.2 ppm corresponde al carbono del metileno del anillo diazepínico.

Las señales de los carbonos aromáticos aparecen en el intervalo 114.8-166.4 ppm.

La señal para el carbono del carbonilo se presenta entre 168.1-172.0 ppm.

Las constantes de acoplamiento C-F ( $J_{\text{C-F}}$ ) correspondientes cuando la molécula presenta flúor en su estructura (tabla 4).

A continuación se presentan las tablas 3 y 4, las cuales contienen los desplazamientos químicos (ppm) de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para los productos finales. También se presenta la multiplicidad de las señales con las siguientes abreviaturas:

(s)= singulete

(d)= doblete

(t)= triplete

(q)= cuarteto

(dd)= doble de doble

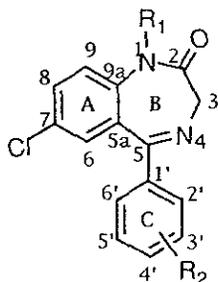
(dt)= doble de triple

AA'BB'= sistema AA'BB', para la sustitución "para" en el anillo "C".

Los espectros fueron llevados a cabo en un espectrómetro Varian VXR-300s operado a 300MHz, utilizando como referencia interna al tetrametilsilano y como disolvente  $\text{CDCl}_3$ .



**Tabla 3 (continuación).** Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN<sup>1</sup>H de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona<sup>a</sup>.



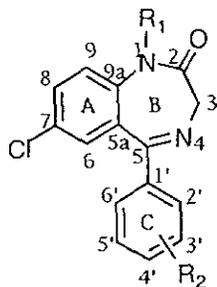
IV

$\delta$ (ppm)			
R <sub>1</sub>	- H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
R <sub>2</sub>	o - F		
H <sub>3</sub>	4.40 (s)	4.89 (d) 3.80 (d)	4.85 (d) 3.77 (d)
H <sub>6</sub> (d)	7.19 J= 2.1 <sup>b</sup>	7.17 J= 2.4	7.16 J= 2.4
H <sub>8</sub> (d,d)	7.44 J= 2.4; 8.4	7.49 J=2.5; 8.8	7.48 J= 2.5; 8.8
H <sub>9</sub> (d)	7.16; J= 8.4	7.29, J= 8.7	7.34; J= 8.7
H <sub>2</sub> '	-----	-----	-----
H <sub>3</sub> '	7.08 J <sub>H-H</sub> = 0.9; 8.4 J <sub>H-F1</sub> = 9.6	7.07 (dd) J <sub>H-H</sub> = 0.9; 8.4 J <sub>H-F1</sub> = 10.2	7.06 (dd) J <sub>H-H</sub> = 0.6; 8.7 J <sub>H-F1</sub> = 9.3
H <sub>4</sub> '	7.46 (dt) J <sub>H-H</sub> = 2.1; 8.4 J <sub>H-F2</sub> = 5.4	7.48 (dt) J <sub>H-H</sub> = 2.4; 8.3 J <sub>H-F2</sub> = 5.7	7.47 (dt) J <sub>H-H</sub> = 1.8; 8.4 J <sub>H-F2</sub> = 5.7
H <sub>5</sub> '	7.25 (dt) J <sub>H-H</sub> = 0.9; 7.5	7.26 (dt) J <sub>H-H</sub> = 1.2; 7.8	7.26 (dt) J <sub>H-H</sub> = 0.9; 7.6
H <sub>6</sub> '	7.58 (dd) J <sub>H-H</sub> = 1.8; 7.5 J <sub>H-F2</sub> = 7.2	7.66 (dd) J <sub>H-H</sub> = 1.8; 7.5 J <sub>H-F2</sub> = 7.2	7.66 (dd) J <sub>H-H</sub> = 1.8; 7.6 J <sub>H-F2</sub> = 7.3
N - H	9.83 (s)	-----	-----
N - CH <sub>3</sub>	-----	3.42 (s)	-----
N - CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-----	-----	4.39 (q) 3.67 (q)
N - CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	-----	-----	1.11 (t)

<sup>a</sup> Espectros a 300MHz

<sup>b</sup> Los valores de las constantes de acoplamiento. (J) estan dados en Hz

Tabla 3 (continuación). Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN<sup>1</sup>H de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona<sup>a</sup>.



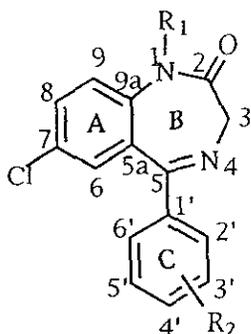
IV

δ (ppm)			
R <sub>1</sub>	- H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
R <sub>2</sub>	p - F		
H <sub>3</sub>	4.31 (s)	4.67 (d) 3.76 (d)	4.79 (d) 3.74 (d)
H <sub>6</sub> (d)	7.29 J= 2.4 <sup>b</sup>	7.23 J= 2.4	7.26 J= 2.4
H <sub>8</sub> (d,d)	7.46 J= 2.4; 8.7	7.60 J= 2.7; 8.8	7.52 J= 2.4; 8.7
H <sub>9</sub> (d)	7.17 J=8.7	7.48 J=8.7	7.37 J=9.0
H <sub>2</sub> '	7.54, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 2= 5.4	7.62, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 2= 5.4	7.60, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 2= 5.4
H <sub>3</sub> '	7.09, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 8.7 J <sub>H-F</sub> 1= 9.6	7.17, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 1= 9.6	7.11, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 1= 9.3
H <sub>4</sub> '	-----	-----	-----
H <sub>5</sub> '	7.09, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 8.7 J <sub>H-F</sub> 1= 9.6	7.17, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 1= 9.6	7.11, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 1= 9.3
H <sub>6</sub> '	7.54, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 2= 5.4	7.62, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 2= 5.4	7.60, AA'BB' J <sub>H-H</sub> = 9.0 J <sub>H-F</sub> 2= 5.4
N - H	9.90 (s)	-----	-----
N-CH <sub>3</sub>	-----	3.36 (s)	-----
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-----	-----	4.26 (q) 3.71 (q)
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-----	-----	1.13 (t)

<sup>a</sup> Espectros a 300MHz

<sup>b</sup> Los valores de las constantes de acoplamiento, (J) estan dados en Hz.

Tabla 4. Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN<sup>13</sup>C de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona<sup>c</sup>.

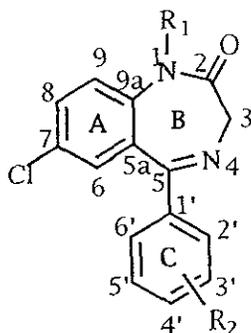


IV

δ (ppm)						
R <sub>1</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
R <sub>2</sub>	o-Cl			p-Cl		
C2	171.3	169.3	168.6	169.8	169.7	168.4
C3	56.6	56.8	57.1	56.8	57.0	57.2
C5	169.4	168.2	168.2	167.5	167.7	167.6
C5a	129.1	129.7	129.7	127.0	129.5	129.5
C6	129.2	128.0	128.2	129.3	129.7	129.5
C7	129.2	131.3	132.1	127.1	129.8	129.8
C8	131.9	131.5	131.5	131.2	131.8	131.6
C9	122.6	122.7	123.2	122.7	122.6	123.5
C9a	138.3	141.9	140.5	137.0	137.0	137.0
C1'	136.6	137.9	137.7	135.7	136.6	136.7
C2'	133.2	133.1	133.0	130.4	130.7	130.6
C3'	130.2	130.2	130.2	128.0	128.7	128.7
C4'	131.0	131.0	131.2	138.2	142.7	141.3
C5'	127.0	127.1	127.1	128.0	128.7	128.7
C6'	131.0	131.1	131.4	130.4	130.7	130.6
N-CH <sub>3</sub>	-----	34.8	-----	-----	34.8	-----
NCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-----	-----	42.2	-----	-----	42.3
NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-----	-----	13.7	-----	-----	13.4

<sup>c</sup> Espectros a 75 MHz

Tabla 4 (continuación). Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN<sup>13</sup>C de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona



IV

δ (ppm)						
R <sub>1</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
R <sub>2</sub>	o-F			p-F		
C2	171.3	169.3	168.1	172.0	168.8	168.5
C3	56.6	56.8	57.1	56.6	56.3	57.1
C5	166.6	165.9	165.8	168.6	166.8	167.6
C5a	129.2	129.6	130.0	128.3	128.2	128.3
C6	129.3	128.4	128.2	130.5	129.0	129.8
C7	129.4	131.1	130.0	128.9	128.7	129.6
C8	131.9	131.5	131.4	131.9	131.1	131.5
C9	122.6	122.6	123.6	122.8	122.8	123.5
C9a	136.3	141.3	139.8	137.4	142.0	141.2
C1'	127.2 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =12.1 <sup>d</sup>	126.6 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =12.1	126.7 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =12.1	134.9 (d) <sup>4</sup> J <sub>C-F</sub> =3.3	133.9 (d) <sup>4</sup> J <sub>C-F</sub> =3.3	134.5 (d) <sup>4</sup> J <sub>C-F</sub> =3.3
C2'	160.4 (d) <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =252.0	160.4 (d) <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =251.9	160.5 (d) <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =251.8	131.6 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =8.8	131.0 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =8.7	131.3 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =7.7
C3'	116.3 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =20.5	116.2 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =22.0	116.2 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =21.9	115.4 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =22.0	114.8 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =22.0	115.5 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =21.9
C4'	132.2 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =8.7	132.4 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =7.7	132.3 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =8.7	164.3 (d) <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =250.0	163.4 (d) <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =249.0	166.4 (d) <sup>1</sup> J <sub>C-F</sub> =250.0
C5'	124.4 (d) <sup>4</sup> J <sub>C-F</sub> =3.3	124.5 (d) <sup>4</sup> J <sub>C-F</sub> =3.2	124.5 (d) <sup>4</sup> J <sub>C-F</sub> =4.3	115.4 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =22.0	114.8 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =22.0	115.5 (d) <sup>2</sup> J <sub>C-F</sub> =21.9
C6'	131.4 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =2.2	131.2 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =2.2	128.2 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =2.2	131.6 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =8.8	131.0 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =8.7	131.3 (d) <sup>3</sup> J <sub>C-F</sub> =7.7
N-CH <sub>3</sub>	-----	34.9	-----	-----	34.1	-----
NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-----	-----	42.1	-----	-----	42.2
NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-----	-----	13.0	-----	-----	13.4

<sup>d</sup> Los valores de las constantes de acoplamiento, (J) están dados en Hz.

## Espectrometría de Masas.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante Espectrometría de Masas. Este análisis reveló que todos los derivados presentan el mismo patrón de fragmentación.

Cuando el sustituyente R<sub>2</sub> está en posición "orto" en el anillo "C" en la mayoría de los productos finales su ion molecular corresponde al Pico Base.

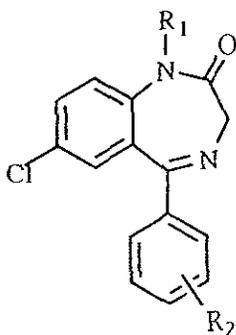
En cambio, cuando R<sub>2</sub> se encuentra en posición "para" en el anillo "C" en la mayoría de los compuestos finales el Pico Base corresponde al ion de m/z [M-28]<sup>+</sup>.

Como puede observarse en la Tabla 5, los fragmentos más importantes son a m/z: M<sup>+</sup>, [M-1]<sup>+</sup>, [M-28]<sup>+</sup>, [M-29]<sup>+</sup>, [M-R<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, [M-(28+R<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>, [M-(28+R<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>, [M-63]<sup>+</sup>, m/z 177, 165 y 75.

En la Tabla 5 se reportan las abundancias relativas (en %) de los fragmentos más importantes de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

En el apéndice se presentan los Espectros de Masas de los 13 derivados sintetizados.

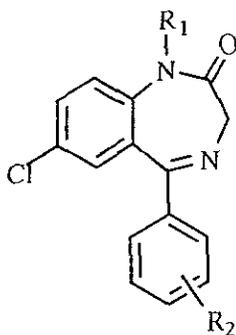
Tabla 5. Abundancia relativa de los fragmentos más importantes de masas de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV).



IV

%							
R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
R <sub>2</sub>	H	o-Cl	o-Cl	o-Cl	p-Cl	p-Cl	p-Cl
M <sup>+</sup>	100	100	100	100	100	80	69
[M-1] <sup>+</sup>	60	60	57	66	67	75	100
[M-28] <sup>+</sup>	58	51	58	47	45	100	98
[M-29] <sup>+</sup>	35	73	36	28	34	39	39
[M-R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	11	84	82	67	11	14	6
[M-(28+R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	----	18	29	65	13	21	20
[M-(28+R <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	34	74	9	15	34	10	14
[M-63] <sup>+</sup>	10	26	28	69	10	21	21
[177] <sup>+</sup>	15	18	11	9	15	16	9
[165] <sup>+</sup>	12	6	8	7	----	12	6
[75] <sup>+</sup>	8	15	7	6	6	12	8

Tabla 5 (continuación). Abundancia relativa de los fragmentos más importantes de masas de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV).



IV

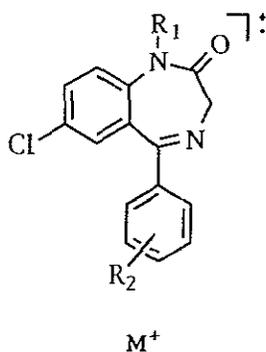
	%						
	R <sub>1</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	R <sub>2</sub>	o-F	o-F	o-F	p-F	p-F	p-F
m/z	M <sup>+</sup>	100	100	100	81	76	71
	[M-1] <sup>+</sup>	54	75	90	75	75	88
	[M-28] <sup>+</sup>	68	89	85	100	100	100
	[M-29] <sup>+</sup>	63	45	35	74	47	52
	[M-R <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	13	31	34	2	---	---
	[M-(28+R <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>	2	5	6	1	1	1
	[M-(28+R <sub>1</sub> )] <sup>+</sup>	7	13	26	74	14	24
	[M-63] <sup>+</sup>	5	11	7	9	13	9
	[177] <sup>+</sup>	4	6	5	2	5	4
	[165] <sup>+</sup>	5	4	2	2	2	1
	[75] <sup>+</sup>	5	9	9	6	14	8

## Mecanismos de Fragmentación

Para proponer el patrón y los mecanismos de fragmentación de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona se utilizaron las técnicas de Alta Resolución y de Disociación Inducida por Colisión (CID).

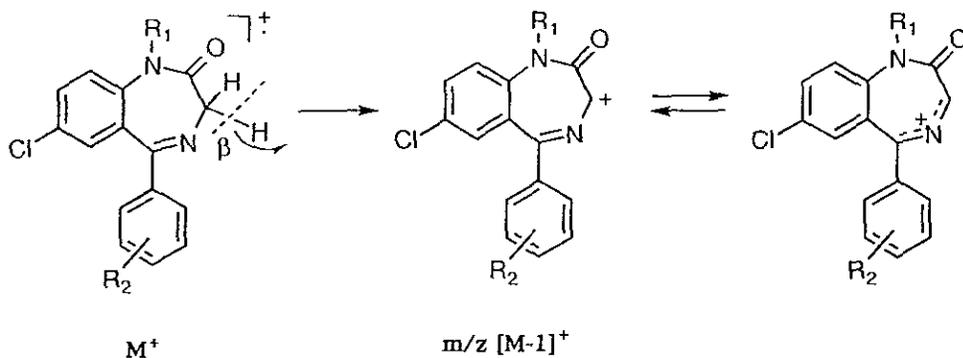
### 1.- Ion Molecular.

El Ion Molecular M<sup>+</sup>, es el pico base en la mayoría de los derivados 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona con abundancia relativa de 71 a 100% lo que hace suponer una alta estabilidad para esta molécula al ionizarse por impacto electrónico, originando un radical iónico. Se observa que la abundancia relativa corresponde a la contribución isotópica [M+2]<sup>+</sup> cuando R<sub>2</sub> = -Cl.



### 2.- Obtención del ion de m/z [M-1]<sup>+</sup>.

A partir del Ion Molecular (M)<sup>+</sup>, se verifica una ruptura "β" al heteroátomo de nitrógeno, llevándose a cabo la eliminación de un hidrógeno para dar lugar al ion de m/z [M-1]<sup>+</sup>, proponiéndose el mecanismo de fragmentación en el Esquema No. 1.

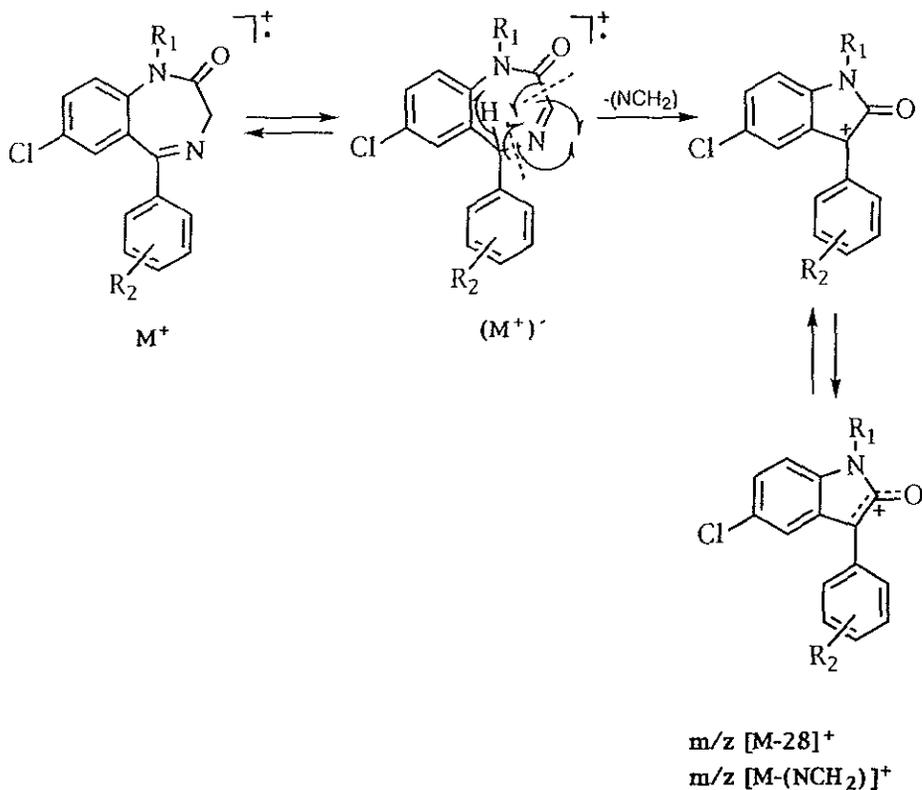


Esquema No. 1

### 3.- Obtención del ion de $m/z [M-28]^+$ , $[M-(NCH_2)]^+$ , $[M-(CO)]^+$ .

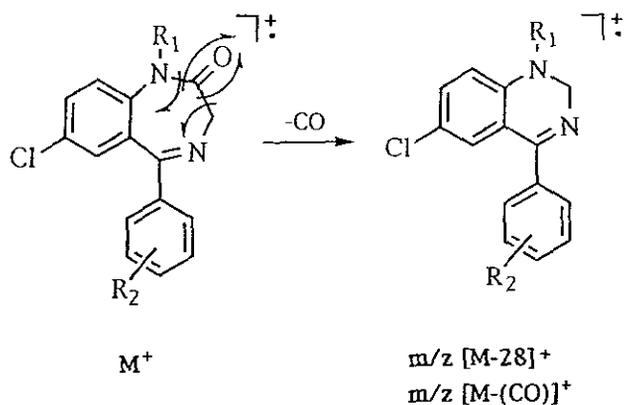
La obtención del ion de  $m/z [M-28]^+$  se lleva cabo por dos rutas:

**Ruta a)** A partir de Ion Molecular ( $M$ )<sup>+</sup> por un rearrreglo de la molécula se pasa a la forma ( $M^+$ )' verificándose una ruptura para perder HCN y H, volviendo a ciclarse para dar el ion de  $m/z [M-28]^+$ , llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 2a.



Esquema No. 2a

**Ruta b)** A partir de Ion Molecular  $(M)^+$  se puede verificar la pérdida de  $C=O$  por rupturas "α" al carbonilo; volviéndose a ciclar la molécula para dar el ion de  $m/z [M-28]^+$  llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 2b.

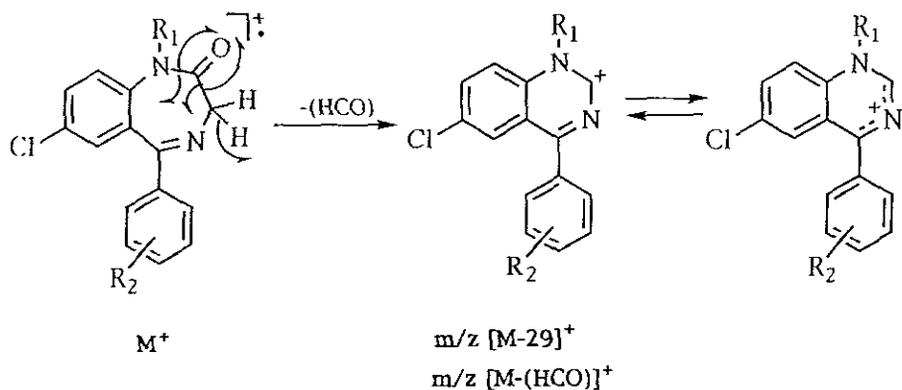


Esquema No. 2b

#### 4.- Formación del ion de $m/z [M-29]^+$ , $[M-(CHO)]^+$ .

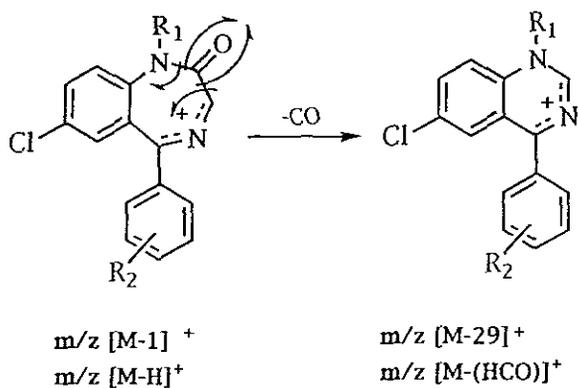
La formación del ion de  $m/z [M-29]^+$ ,  $[M-(CHO)]^+$ , se verifica a través de dos rutas:

**Ruta a)** A partir del Ión Molecular ( $M$ )<sup>+</sup> por rupturas "α" al carbonilo para eliminar C=O, y la pérdida de un hidrógeno por una ruptura "β" al nitrógeno volviéndose a ciclar la molécula para dar el ion de  $m/z [M-29]^+$ , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3a.



Esquema No. 3a

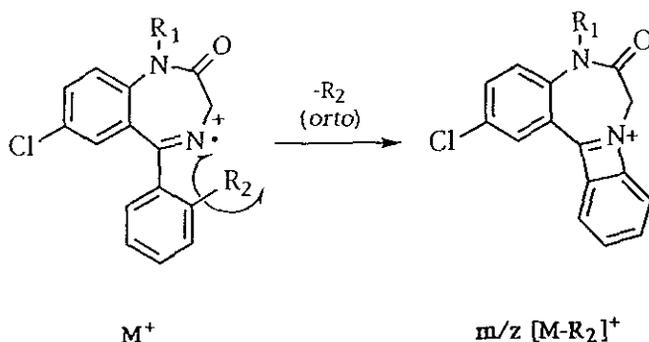
**Ruta b)** A partir del ion de  $m/z [M-1]^+$ , se lleva a cabo la pérdida de C=O por rupturas "α" al carbonilo, volviendo a ciclar la molécula para dar el ion de  $m/z [M-29]^+$ , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3b.



Esquema No. 3b

## 5.- Obtención del ion de $m/z$ $[M-R_2]^+$ .

A partir del Ión Molecular  $(M)^+$  se verifica la ruptura del enlace del sustituyente *orto*- $R_2$  con el fenilo compartiendo su electrón con el nitrógeno cargado como radical iónico para dar una nueva entidad a  $m/z$   $[M-R_2]^+$ ; llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 4.

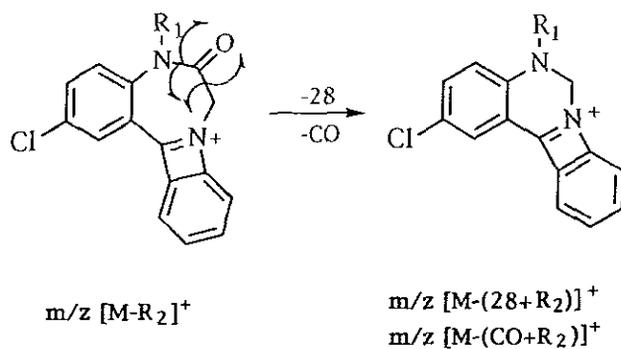


Esquema No. 4

## 6.- Obtención del ion de $m/z$ $[M-(28+R_2)]^+$ .

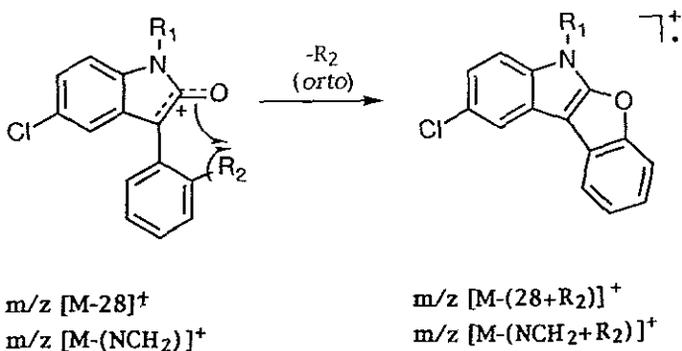
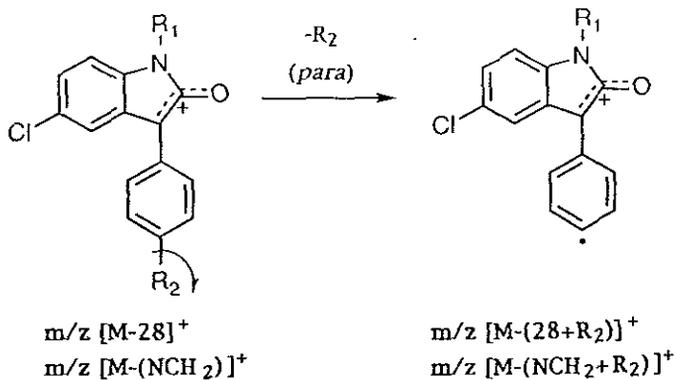
La obtención del ion de  $m/z$   $[M-(28+R_2)]^+$ , se lleva a cabo a través de dos rutas:

**Ruta a)** A partir del ion de  $m/z$   $[M-R_2]^+$ , se puede verificar la pérdida de CO por rupturas " $\alpha$ " al carbonilo, volviéndose a ciclar la molécula para dar origen al ion de  $m/z$   $[M-(28+R_2)]^+$ , llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 5a.



Esquema No. 5a

**Ruta b)** A partir del ion de  $m/z [M-R_2]^+$  se verifica la pérdida del sustituyente  $R_2$  tanto en la posición "*para*" como "*orto*" del fenilo dando origen al ion de  $m/z [M-(28+R_2)]^+$ , verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 5b.



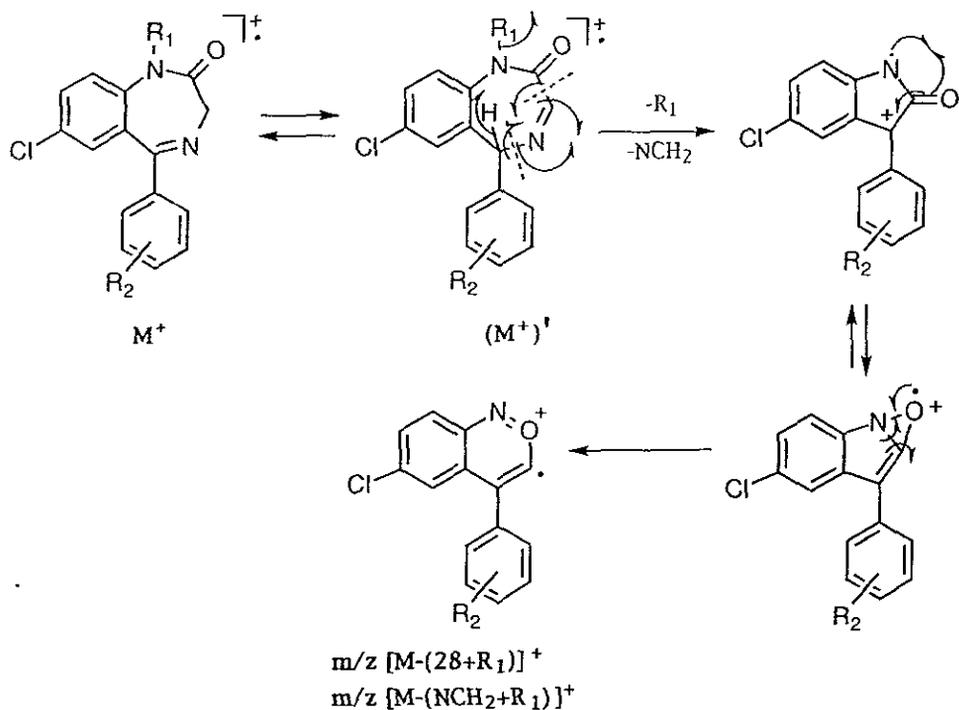
Esquema No. 5b

## 7. Formación del ion de $m/z [M-(28+R_1)]^+$ ; $[M-(CH_2N+R_1)]^+$ ; $[M-(CO+R_1)]^+$ .

La obtención del ion de  $m/z [M-(28+R_1)]^+$  se lleva a cabo a través de tres rutas:

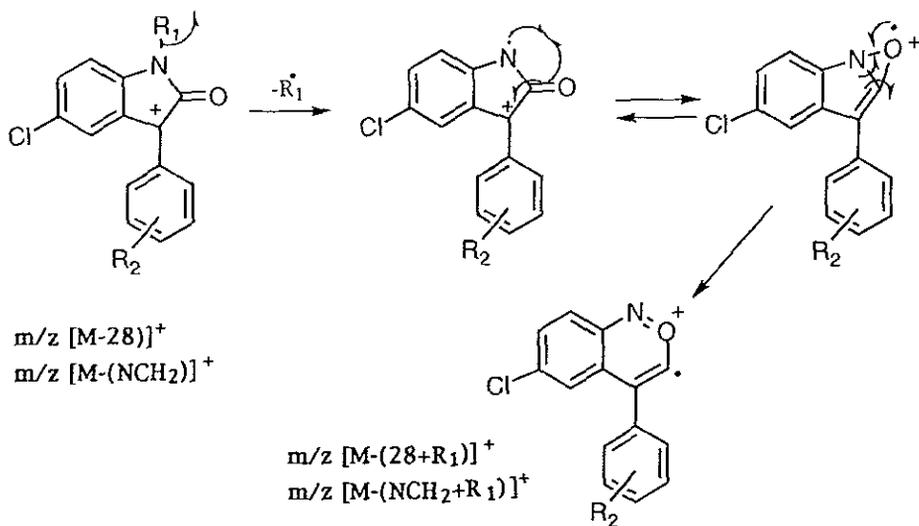
**Ruta a)** A partir del Ion Molecular ( $M^+$ ) se pasa por un rearrreglo a la forma  $(M^+)^1$  y por ruptura homolítica de los enlaces C3-N, y C5-N verificándose las pérdidas simultáneas  $NCH_2$  y  $R_1$  volviéndose a ciclar la

molécula para dar origen al ion de  $m/z$   $[M-(28+R_1)]^+$ ; como se propone en el mecanismo de fragmentación del Esquema No. 6a.



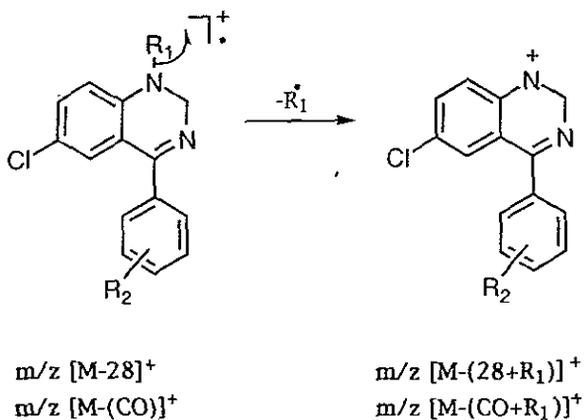
Esquema No. 6a

**Ruta b)** A partir del ion de  $m/z$   $[M-28]^+$ ,  $[M-(NCH_2)]^+$  se puede verificar la pérdida del sustituyente  $R_1$  para formar el ion de  $m/z$   $[M-(28+R_1)]^+$ , el cual sufre un reordenamiento electrónico para dar un anillo oxaziridinico como se propone en el Esquema No. 6b.



Esquema No. 6b

**Ruta c)** A partir del ion de  $m/z [M-28]^+$ ,  $[M-CO]^+$  se puede verificar la pérdida del sustituyente  $R_1$  para dar el ion de  $m/z [M-(28+R_1)]^+$ ; como se observa en el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 6c.

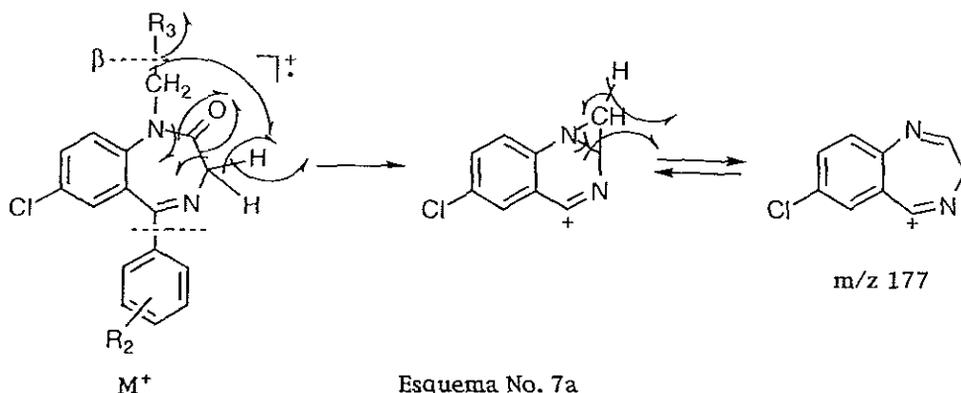


Esquema No. 6c

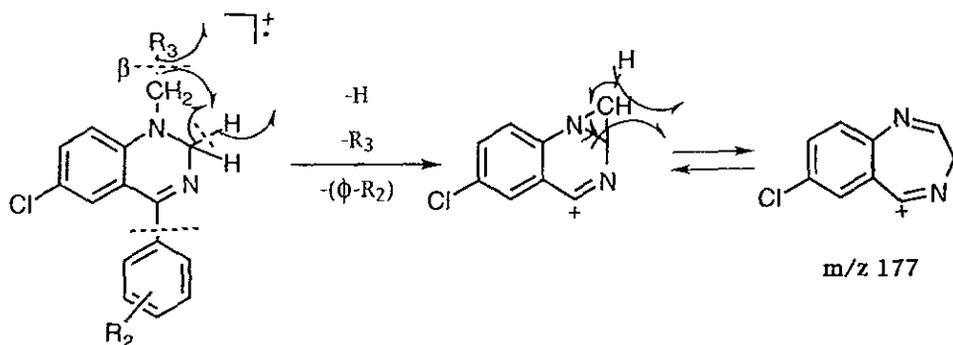
## 8.- Formación del ion de m/z 177.

La obtención del ion de m/z 177 se lleva a cabo por dos rutas:

**Ruta a)** A partir de Ión Molecular ( $M^+$ ) por una ruptura " $\alpha$ " al grupo carbonilo, se elimina CO; verificándose simultáneamente la eliminación de parte del sustituyente  $R_1$  por una ruptura " $\beta$ " al  $N_1$ , compartiendo su electrón con el electrón del  $C_3$  al eliminarse un hidrógeno, así como la eliminación de  $R_2$ -fenilo por una ruptura homolítica para dar el ion de m/z 177, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 7a.



**Ruta b)** A partir del ion de m/z  $[M-28]^+$ , por una ruptura " $\beta$ " con respecto al  $N_1$ , se elimina parte del sustituyente  $R_1$  y simultáneamente un hidrógeno del  $C_3$  compartiendo su electrón y eliminándose  $R_2$ -fenilo por una ruptura homolítica para dar el ion de m/z 177; llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 7b.



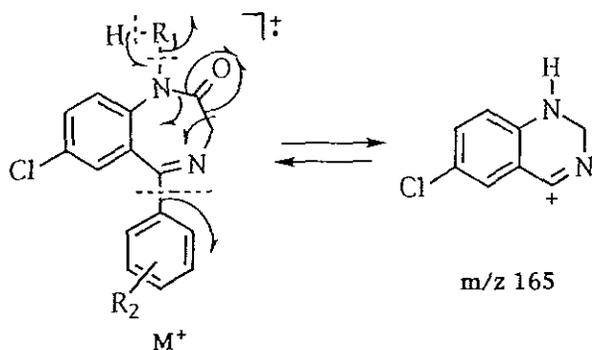
$m/z [M-28]^+$   
 $m/z [M-(CO)]^+$

Esquema No. 7b

## 9.- Obtención del ion de $m/z$ 165.

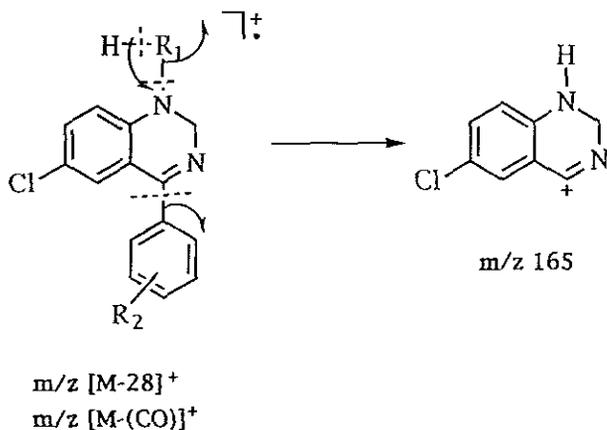
La obtención del ion de  $m/z$  165 se lleva a cabo por dos rutas:

**Ruta a)** A partir del Ion Molecular ( $M^+$ ) se lleva a cabo la pérdida de  $C=O$  por ruptura " $\alpha$ " al carbonilo, la eliminación del sustituyente  $R_1$  con la transposición de un hidrógeno al  $N_1$  de la molécula, así como la pérdida del grupo  $R_2$ -fenilo por una ruptura homolítica obteniéndose el ion de  $m/z$  165, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 8a.



Esquema No. 8a

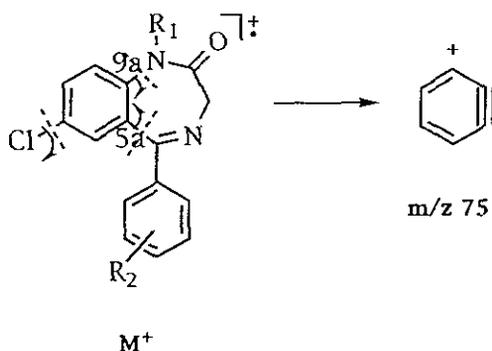
**Ruta b)** A partir del ion de  $m/z$   $[M-28]^+$  se verifica la pérdida del sustituyente  $R_1$  con transposición de un hidrógeno al  $N_1$  de la molécula; así como la pérdida del grupo  $R_2$ -fenilo por ruptura homolítica para dar origen al ion de  $m/z$  165; verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 8b.



Esquema No. 8b

## 10.- Obtención del Ión de $m/z$ 75.

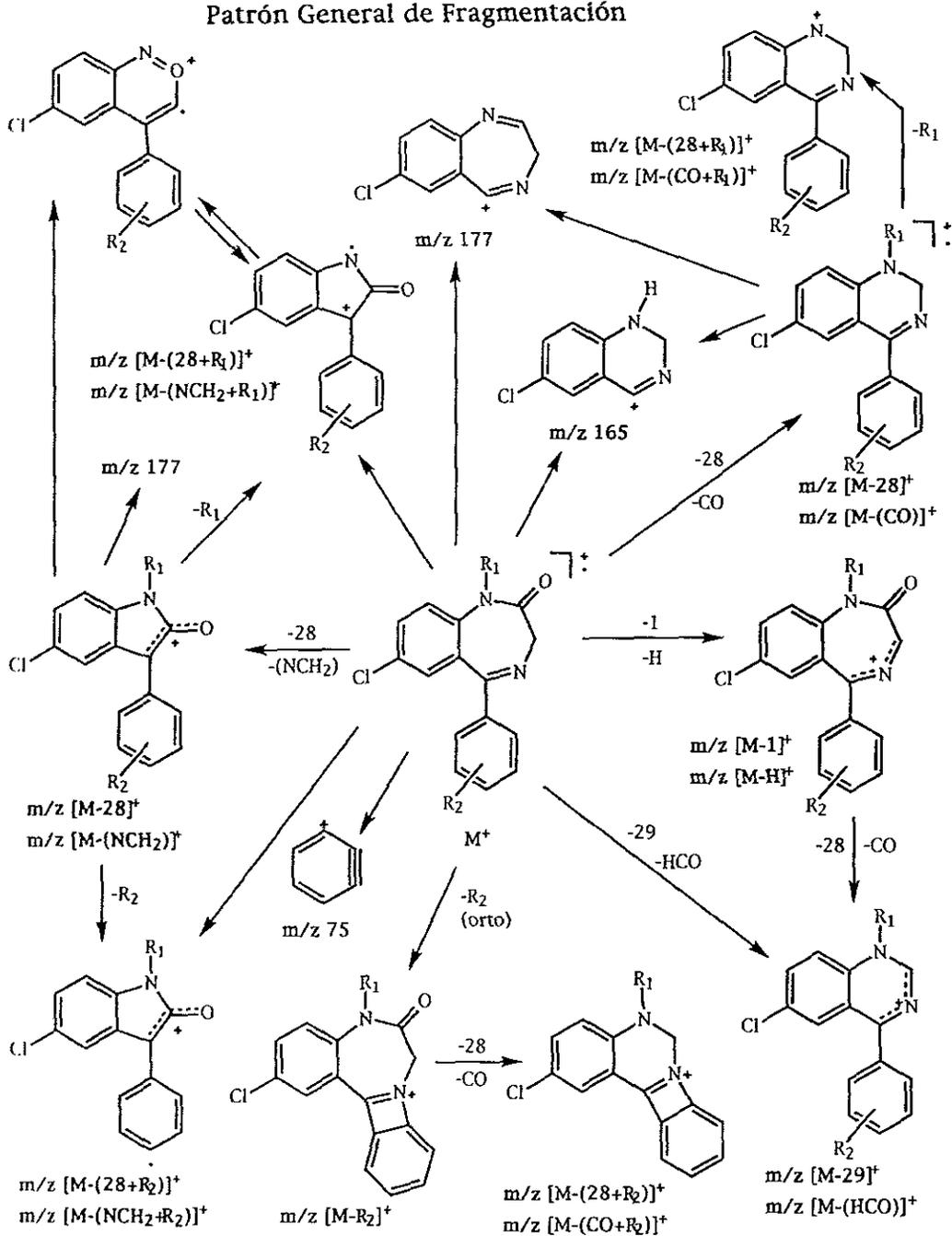
A partir del Ión Molecular ( $M^+$ ) se puede verificar la pérdida del átomo de cloro de la posición 7 y además la ruptura homolítica entre los enlaces  $C_{9a}-N_1$  y  $C_{5a}-C_5$  para dar origen al catión bencino de  $m/z$  75, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 9.



Esquema No. 9

Todo los derivados de la serie de compuestos 1- $R_1$ -5-((*o*-; *p*- $R_2$ )-fenil)-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona presentan el mismo Patrón General de Fragmentación con variación en la abundancia relativa de los principales iones. En el Esquema No.10 se propone el Patrón General de Fragmentación para esta serie de derivados en base al Análisis por Alta Resolución y experimentos de Colision Inducida por Disociación (CID) por Espectrometría de Masas.

### Patrón General de Fragmentación



Esquema No.10

## Estudio de masas de alta resolución

A continuación se presenta el análisis de los fragmentos más importantes del espectro de masas del derivado 1-metil-5-[(o-cloro)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

### [ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-072

Date : 22-Aug-98 07:46

Sample: IE-IV-1-2

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.54 min

Scan#: (6,23)

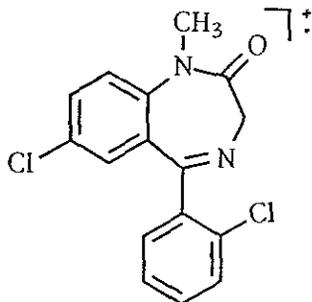
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 15.0

Observed m/z	Int%						
318.0322	26.0						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
318.0327	-1.6	11.0	16	12	1	2	2

### Ion Molecular, M<sup>+</sup>



Fórmula molecular	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
m/z observada	318.0322
m/z estimada	318.0327
Error estimado	-1.6 ppm

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortés-Eduardo-072

Date : 22-Aug-98 07:46

Sample: IE-IV-1-2

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.54 min

Scan#: (6,23)

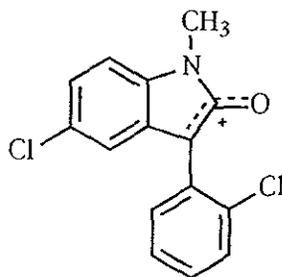
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 15.0

Observed m/z	Int%						
290.0134	13.0						
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
290.0139	-2.0	10.5	15	10	1	1	2

m/z [M-28]<sup>+</sup>; [M-(NCH<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>



Fórmula molecular	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> NO
m/z observada	290.0134
m/z estimada	290.0139
Error estimado	-2.0 ppm

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-072

Date : 22-Aug-98 07:46

Sample: IE-IV-1-2

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.54 min

Scan#: (6,23)

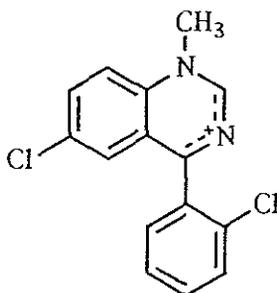
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 14.0

Observed m/z	Int%						
289.0277	7.8						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
289.0187	+31.1	10.5	16	11	1	-	2
289.0299	-7.8	10.5	15	11	-	2	2

m/z [M-29]<sup>+</sup>; [M-(HCO)]<sup>+</sup>



Fórmula molecular	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
m/z observada	289.0277
m/z estimada	289.0299
Error estimado	-7.8 ppm

{ Elemental Composition }

Data : Dr-Cortes-Eduardo-072

Date : 22-Aug-98 07:46

Sample: IE-IV-1-2

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.54 min

Scan#: (6,23)

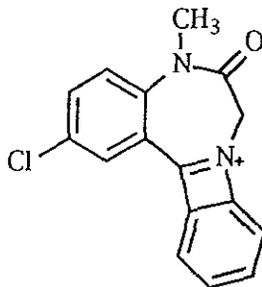
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 14.0

Observed m/z	Int%						
283.0644	17.9						
Estimated m/z	Error[ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl
283.0638	+2.0	11.5	16	12	1	2	1
283.0656	-4.4	6.5	15	17	1	-	2

m/z [M-R<sub>2</sub>]<sup>+</sup>



Fórmula molecular	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>2</sub> O
m/z observada	283.0644
m/z estimada	283.0638
Error estimado	+2.0 ppm

[ Elemental Composition ]

Data : Dr-Cortes-Eduardo-072

Date : 22-Aug-98 07:46

Sample: IE-IV-1-2

Note : -

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.54 min

Scan#: (6,23)

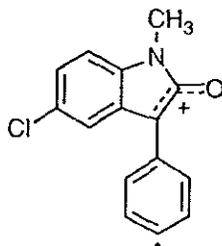
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

Mass Tolerance : 10ppm, 10mmu if m/z < 1000, 20mmu if m/z > 2000

Unsaturation (U.S.) : 0.0 - 14.0

Observed m/z	Int%							
255.0464	6.0							
Estimated m/z	Error [ppm]	U.S.	C	H	O	N	Cl	
255.0451	+5.1	11.0	15	10	1	1	1	
255.0456	+3.2	6.5	12	13	-	2	2	

m/z [M-(28 + R<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; [M-(NCH<sub>2</sub> + R<sub>2</sub>)<sup>+</sup>



Fórmula molecular	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClNO
m/z observada	255.0464
m/z estimada	255.0451
Error estimado	+5.1 ppm

## Conclusiones

- 1.- Se sintetizaron 13 nuevos derivados de la 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, compuestos con posible actividad farmacológica, mediante la ruta sintética de cuatro pasos con un rendimiento del 35-94% en el último paso.
- 2.- Se realizó el estudio completo por Espectrometría de Masas de los nuevos derivados con apoyo de experimentos de Disociación Inducida por Colisión (CID) y Alta Resolución para establecer los Mecanismos de Fragmentación y el Patrón General de Fragmentación.
- 3.- Con relación al Patrón General de Fragmentación se concluye lo siguiente:
  - a) Los compuestos finales sintetizados presentan el mismo Patrón de Fragmentación, variando en la abundancia relativa (a.r.) de los principales iones.
  - b) Cuando el sustituyente R<sub>2</sub> está en posición "orto" en la mayoría de los productos finales su ion molecular corresponde al Pico Base. En cambio cuando R<sub>2</sub> se encuentra en posición "para" en la mayoría de los compuestos finales el Pico Base corresponde al ion de m/z [M-28]<sup>+</sup>.
  - c) Los fragmentos más importantes en los espectros de masa de los nuevos derivados benzodiazepínicos son a m/z: M<sup>+</sup>, [M-1]<sup>+</sup>, [M-28]<sup>+</sup>, [M-29]<sup>+</sup>, [M-R<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, [M-(28+R<sub>2</sub>)]<sup>+</sup>, [M-(28+R<sub>1</sub>)]<sup>+</sup>, [M-63]<sup>+</sup>, m/z 177, 165 y 75.
- 4.- Se realizó el estudio completo por Resonancia Magnética Nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C utilizando las técnicas bidimensionales para la confirmación de las asignaciones de las señales de los protones y carbonos correspondientes para cada uno de los productos finales y la Espectroscopía Infrarroja lo cual fue de gran apoyo en la identificación de los 13 nuevos derivados de 1-R<sub>1</sub>-5-[(o-; p-R<sub>2</sub>)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

## Bibliografía

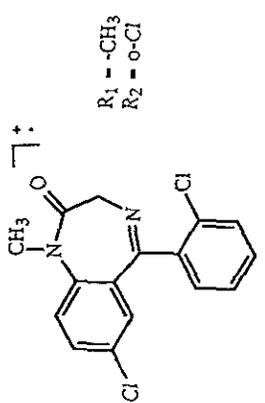
- 1 - L.S. Goodman, A. Gilman, "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Editorial Panamericana, 6a. ed., Buenos Aires (1982) p. 348.
- 2.- C. Smith, C. Reynord, "Farmacología", Editorial Médica Panamericana, 2a. ed., México. (1993) p. 275.
- 3.- Manuel Litter, Farmacología, Editorial El Ateneo, 4a. ed., Buenos Aires (1970) p. 289-329.
- 4.- S.H. Pine, J.B. Hendrickson, D. J. Cram, G.S. Hammond, "Química Orgánica", Editorial Mc Graw Hill, 4a. ed. México (1988) p. 94.
- 5.- W.C. Bowman, M.J. Rand, "Farmacología Bases Bioquímicas y Patológicas", Editorial Interamericana, 2a. ed., México (1984) p 95.
- 6.- R.H. Baker, *Brit. Med. J.*, (1994) **309**, 412.
- 7.- L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, (1961) **26**, 4488.
- 8.- L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, (1961) **26**, 4936.
- 9.- L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, (1962) **27**, 3781.
- 10.- L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, (1962) **27**, 3788.
- 11.- L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, (1963) **28**, 3013.
- 12.- L.H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, (1964) **29**, 231.
- 13.- M.B. King, *Brit. Med. J.*, (1994) **309**, 743.
- 14.- M.B. King, P. William, *Brit. Med. J.*, (1988) **296**, 603.
- 15.- H. Ashton, *Drug*, **48**, (1), 25-40, 1994.
- 16.- A. Kleeman, "Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis", John Wiley & Sons, 2a. ed., Great Britain, (1987) p. 3121.
- 17.- E. Rosenstein, "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", Ediciones P.L.M., 43a. ed., México, D.F., 1995, pp.43-67.
- 18.- L.H. Sternbach, *J. Med. Chem.*, (1979) **22**, 1-7.
- 19.- A. Korolkovas. "Essential of Medicinal Chemistry", John Wiley & Sons, 2a. ed., U.S.A., (1988) p.284.
- 20.- N.W. Gilman. R.J. Fryer, *J. Heterocyclic Chem.*, (1977) **14**, 1171.
- 21.- G. Capazzi, A. Chimirri, *Heterocycles* (1985) **23**, 2051.
- 22.- J.R. Robertson, W. Treasure, *Drug* (1996) **5**. 137.
- 23.- R.M. Silverstein, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", John Wiley and Sons, 5a. ed., New York, (1991).
- 24.- B.O. Coleman, "Practical Sampling Techniques for Infrared Analysis", C.R.C. Press, 2a. ed., New York (1993).

- 25.- H. Duddek, "Structure Elucidation by Modern NMR", Ed. Stein Kopff Verlag, New York, (1989).
- 26.- D.E. Becker, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Academic Press, 2a. ed., New York, (1988) pp. 325.
- 27.- A.F. Bovey, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Academic Press, 2a. ed., New York, (1988) pp. 325.
- 28.- Z.J. Jauregui, "Mass Spectrometry Techniques and Applications", John Wiley & Sons Inc, 2a. ed., New York, (1971).
- 29.- J.T. Wattson, "Introduction to Mass Spectrometry", Lippincott-Raven, 3a.ed., U.S.A. (1997).
- 30.- Hoffman, E.-Charette, "J. Mass Spectrometry Principles and Applications", John Wiley & Sons, Paris, (1996).

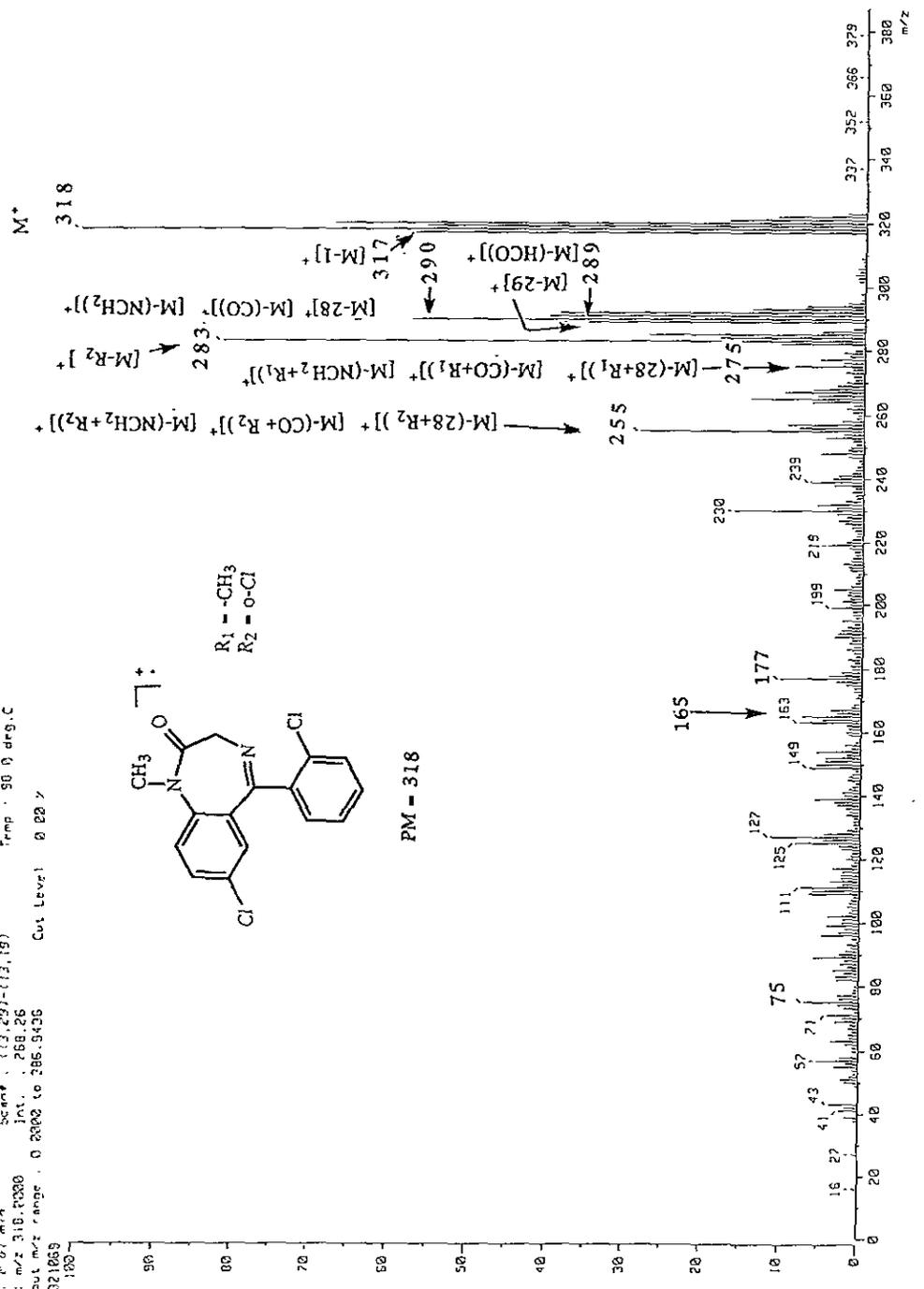


# APENDICE

Name: Spectrum 1  
 Date: 20-Aug-99 13:27  
 Sample: 15-16-2  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: EI+  
 Spectrum Type: Normal Ion (4-Linear)  
 RT: 2.6 min Scan#: (13.29)-(13.19)  
 BP: m/z 318.70300 Ion: 268.26  
 Output m/z range: 0 2000 to 268.3436  
 Cut Level: 0.20 >  
 2821069

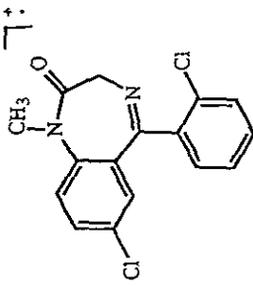


PM - 318

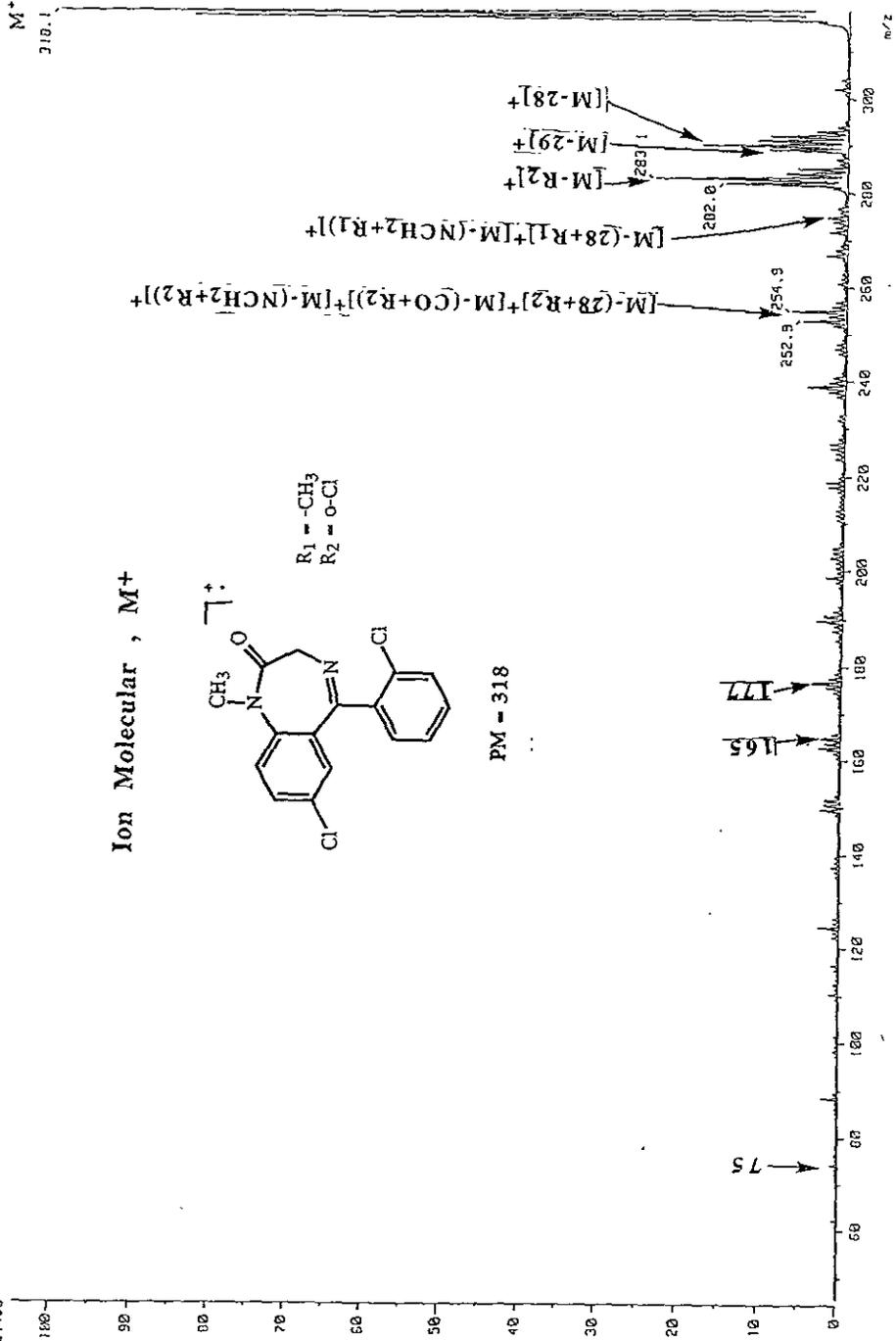


( Max Spectrum )  
 Date : 24-Aug-90 13:16  
 Data : Dr-Cortés-Eduardo-050  
 Sample : 1E-1V-1-2  
 Note :  
 Inlet : Direct  
 Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Product (m/z 317.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)  
 RT : 1.50 min Scan# : (11,10)  
 BP : m/z 310.0072 Int. : 56.19  
 Output m/z range : 45.4353 to 310.5204  
 4821455 Cut Level 0.00 %

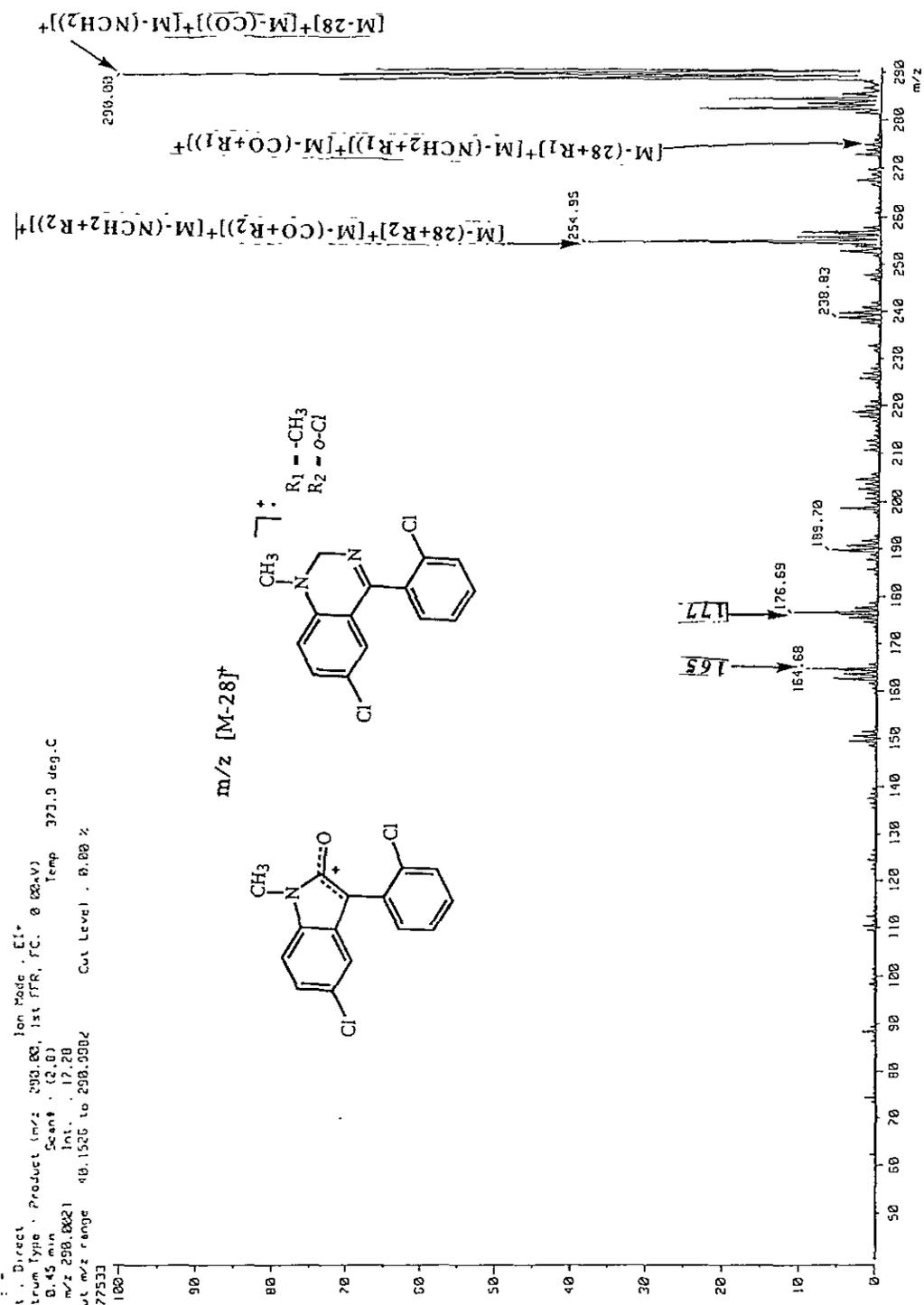
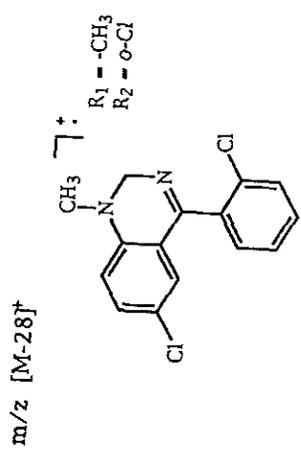
Ion Molecular, M+



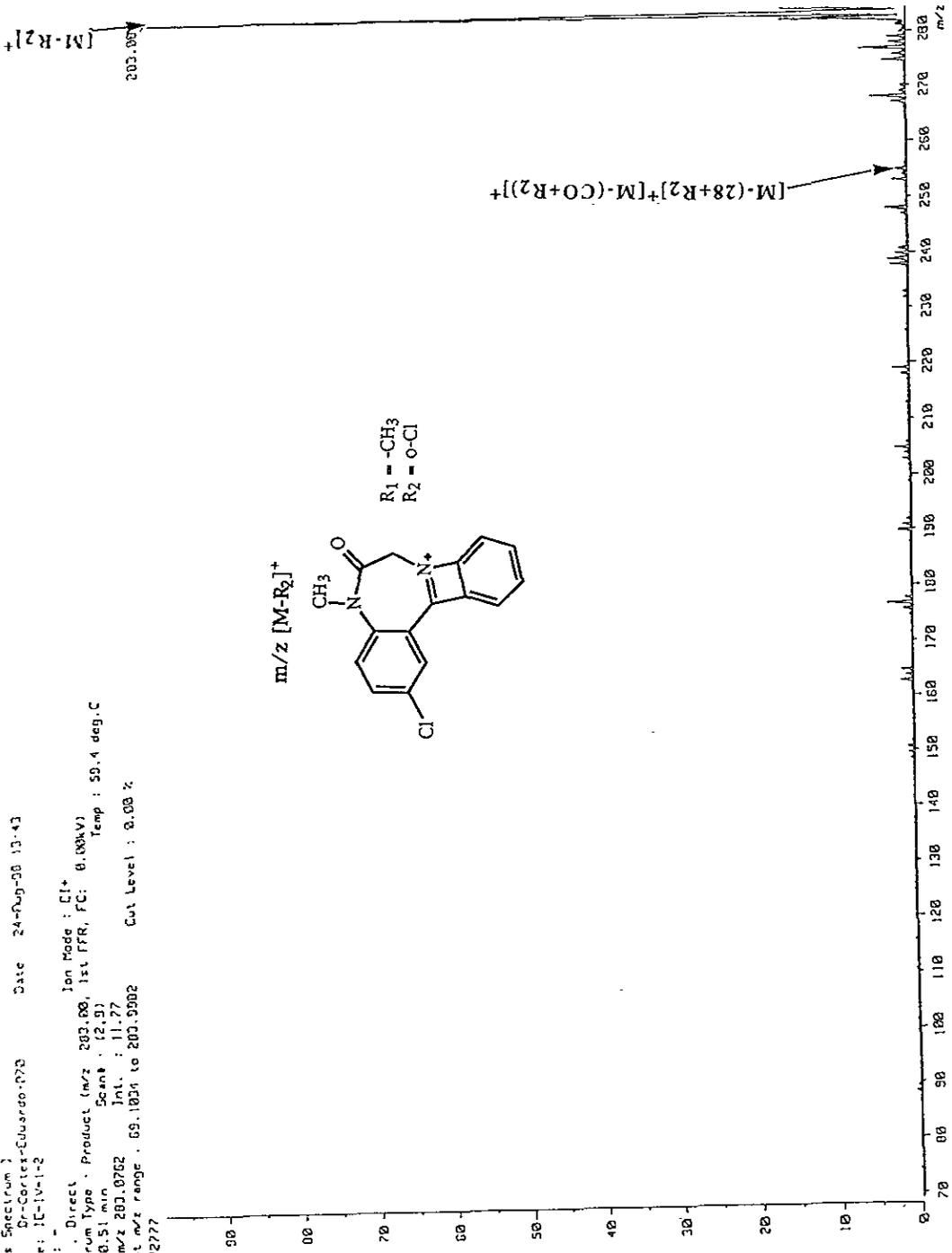
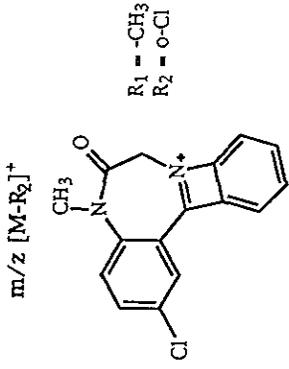
PM - 318



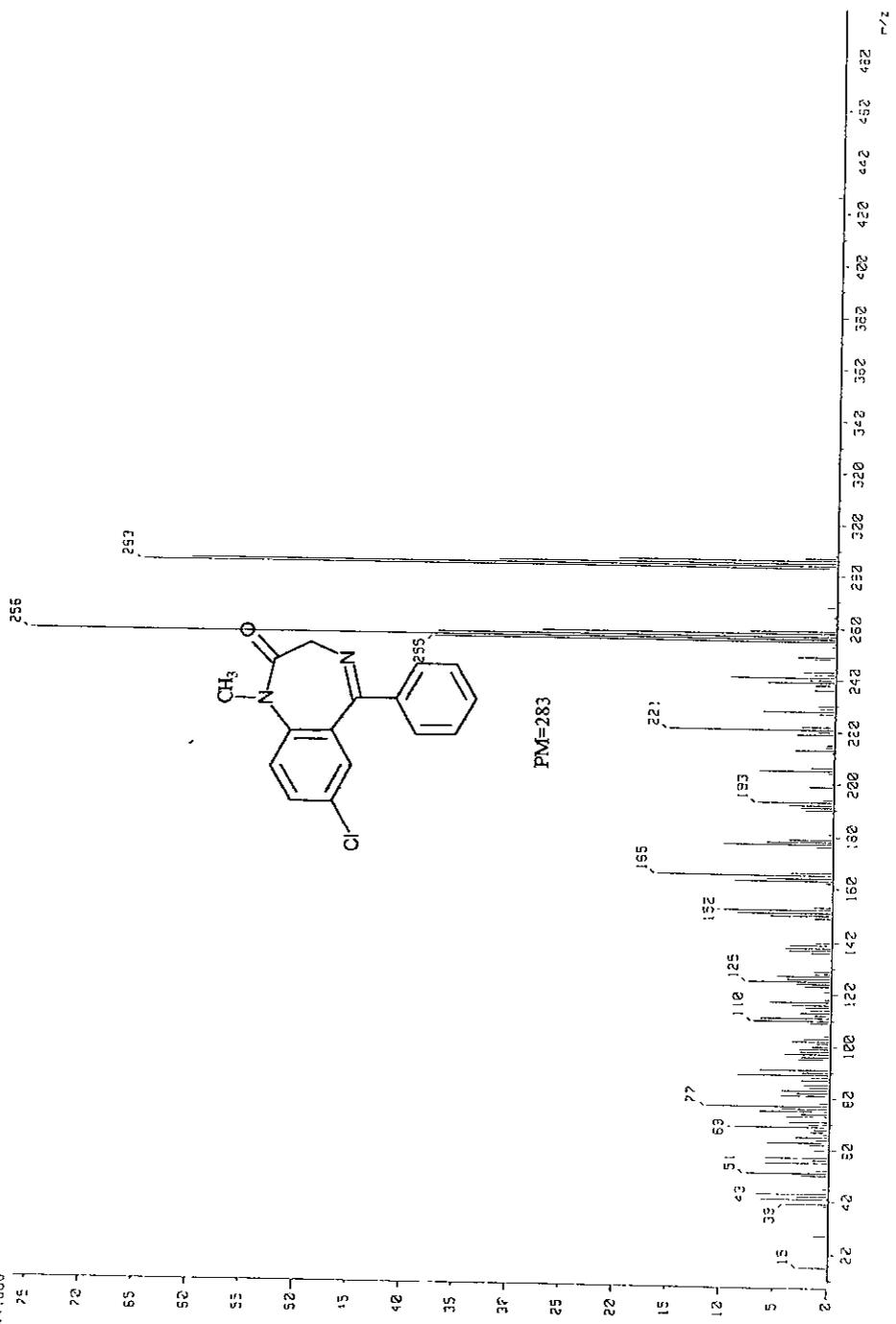
[Mass Spectrum]  
 Date 24-Aug-93 12:30  
 Data Dr-Cortes-Eduardo-V9  
 Sample IC-14-12  
 Note :  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum type : Product (m/z 290.00, 1st IFR, I.C. 0.00eV)  
 RT 0.45 min Scans : (2.0)  
 Temp 373.0 deg.C  
 BP : m/z 290.0621 Int. : 17.20  
 Output m/z range 40.1520 to 290.0504 Cut Level : 0.00 %  
 1277533



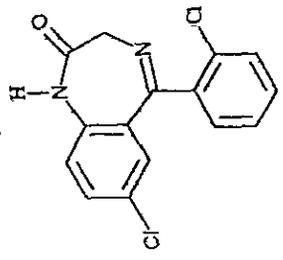
( Mass Spectrum )  
 Date 24-Aug-00 13:43  
 Sample: IC-14-1-2  
 Note : -  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Product (m/z 203.00, 1st FFR, FC: 0.00kV) Temp : 50.4 deg.C  
 RT : 0.51 min Scan# : (2,3)  
 BP : m/z 203.0752 Int. : 11.77  
 Output m/z range : 69.1034 to 203.9902  
 972777



Date: 20-Aug-99 11:21  
 File: 20-Aug-99-095  
 Name:   
 Inlet: 200°C  
 Column: 15m (CP-Chrome P)  
 Station: 15.70 (-69.69)  
 Temp: 87.3 deg C  
 BP: 1.12 min  
 Scale: 15.70 (-69.69)  
 SP: 1.02 & 2000  
 Int: 551.44  
 Output m/z range: 40-283  
 Cut Level: 0.20 %  
 44.856



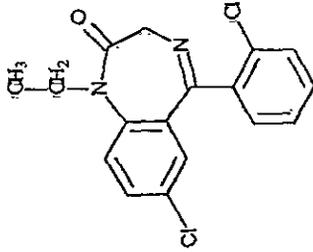
GC Mass Spectrometry  
 Date : 18-Aug-99 12:55  
 Sample: 10-2-1-5  
 Note: --  
 Inlet: Direct Ion Mode, EIC  
 Spectrum Type: Normal Ion (M<sup>+</sup>-Linear)  
 RT: 8.97 min Scan #: (21,43)-(24,38)  
 BP: m/z 384.1228 Int.: 371.55  
 Output m/z range: 8.1868 to 323.4791  
 3918570



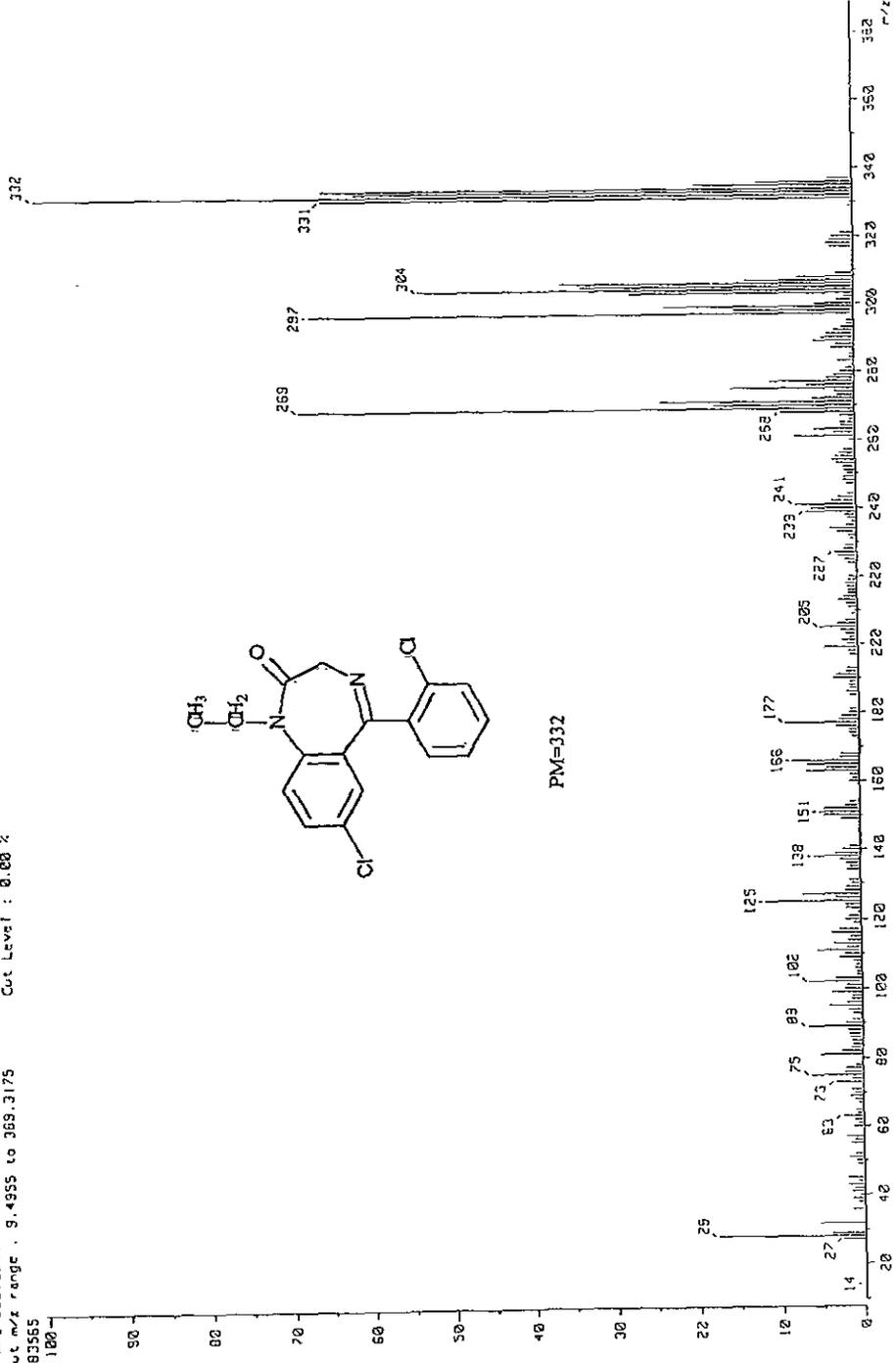
PM=304



Mass Spectrum :  
 Date : 21-Sep-99 14.45  
 Sample: 1E-IV-2b  
 Inlet : Direct  
 Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion (M+-Linear)  
 Scan# : (4,18)-(4,7)  
 RT : 0.30 min  
 BP : m/z 332.0008 Int. : 178.60  
 Output m/z range : 9.4955 to 369.3175  
 Cut Level : 0.00 %  
 1883565

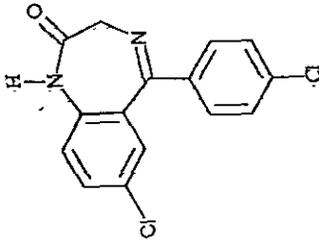


PM=332

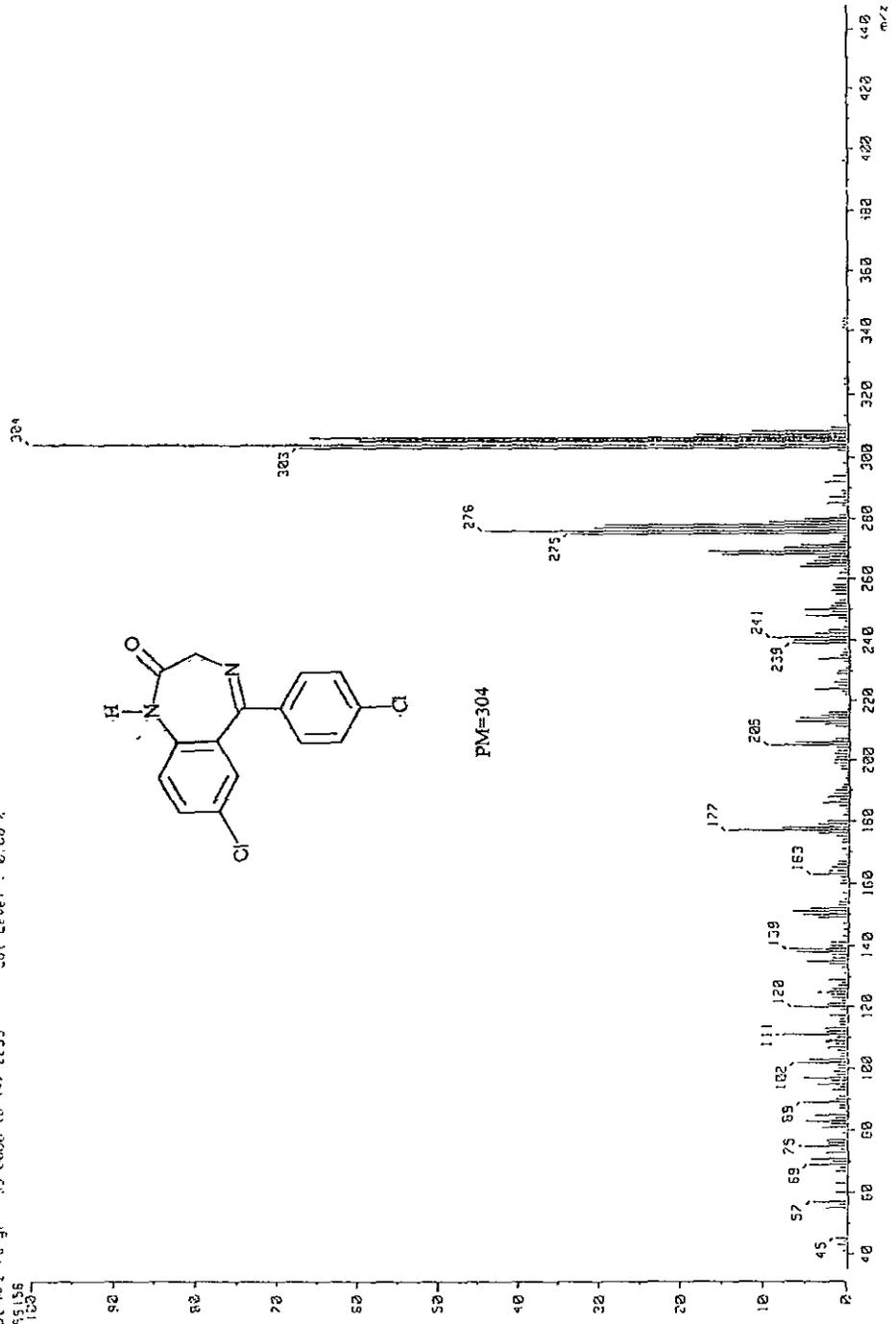


Mass Spectrum  
 Date 15-May-84 09  
 Name 20-1111  
 Inlet Direct Ion Mode EIC

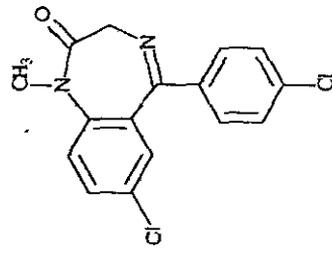
Spectrum Type Normal Ion (4° Linear)  
 RT 1.28 min Scan# (28,42)  
 EP +/- 304.0000 Int . 406.09  
 Output m/z range 33.0000 to 427.2255  
 Cut Level . 0.00 %



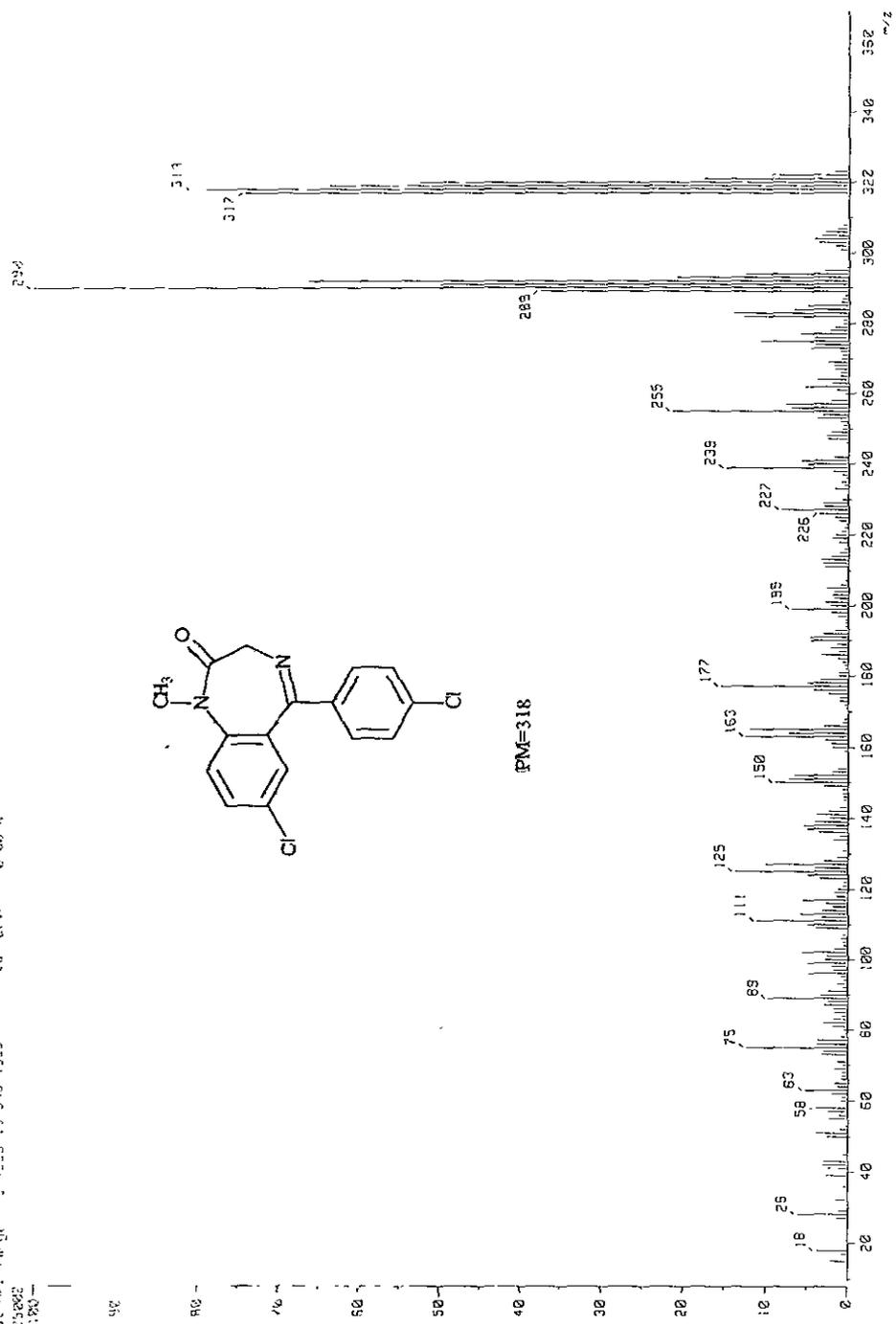
PMF=304



Mass Spectrum  
 Date: 10/10/00  
 Name:   
 Inlet: Direct Ion Mode:   
 Quantity: 2.00 µg  
 Run: 2.50 min  
 BP: 250.00KPa  
 Output m/z range: 40.000 to 340.000  
 Temp: 92.2 deg C  
 Cur Level: 0.00 K

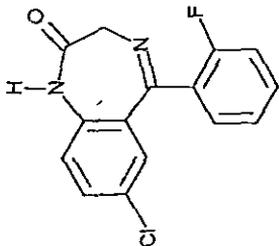


PM=318

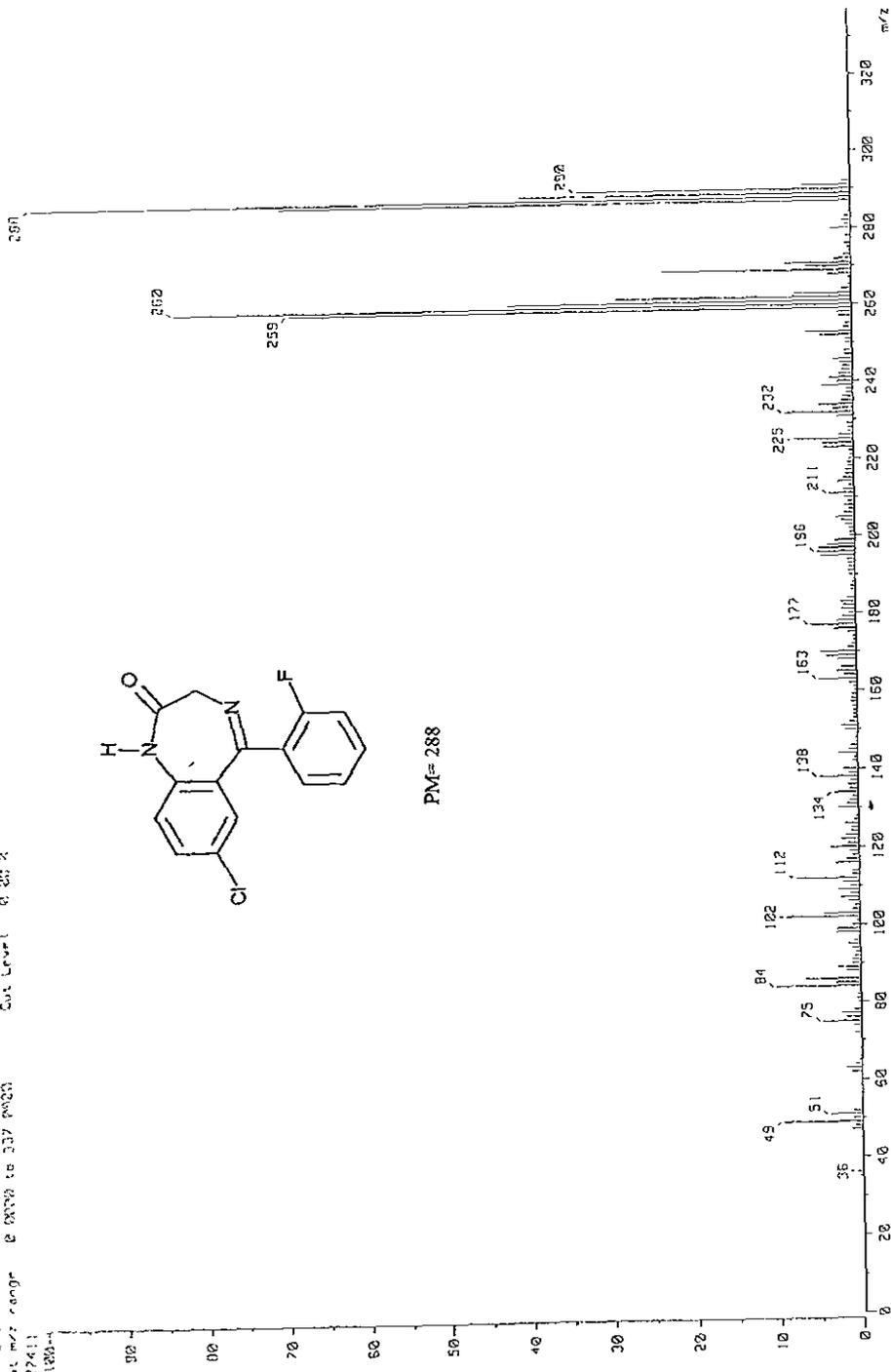




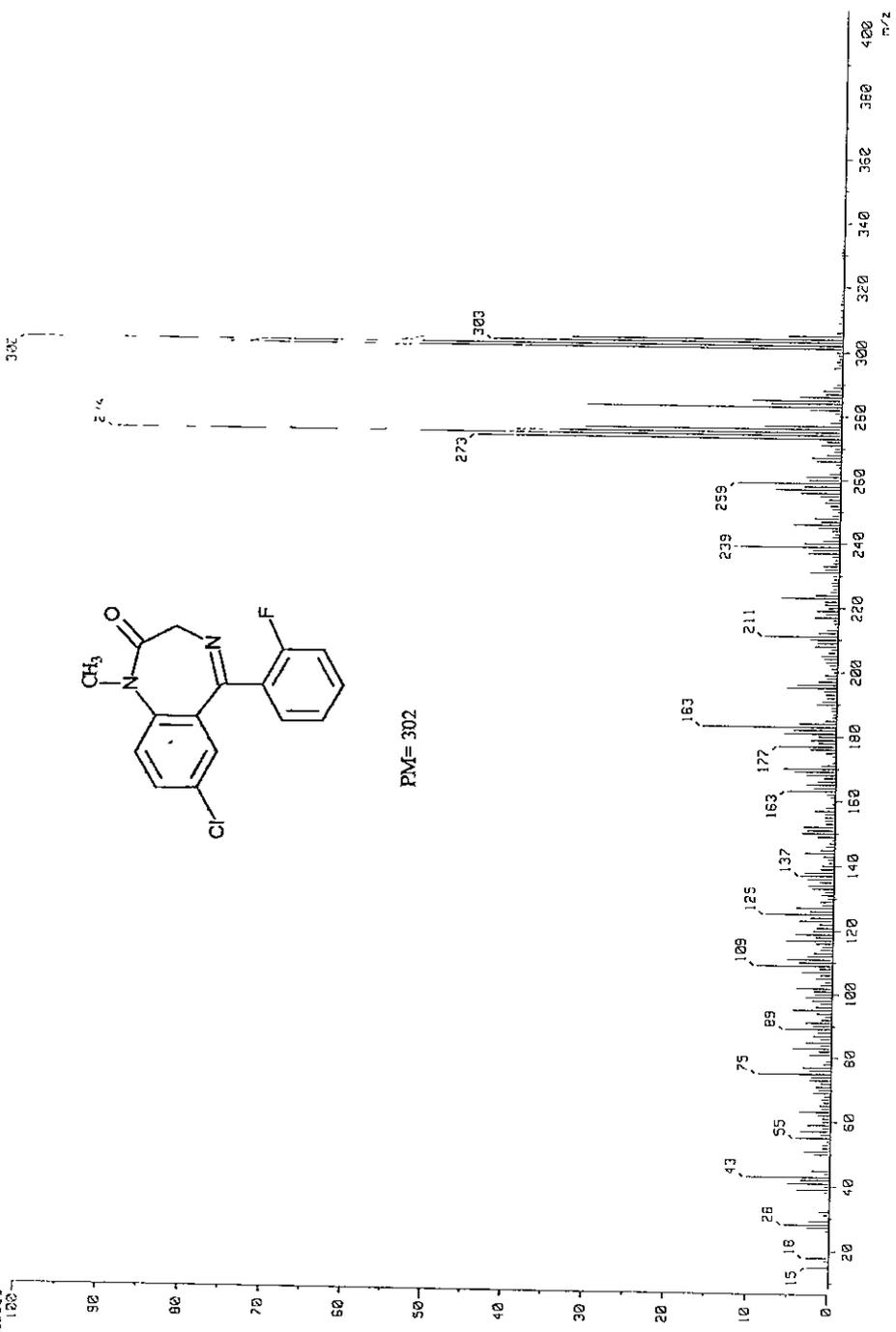
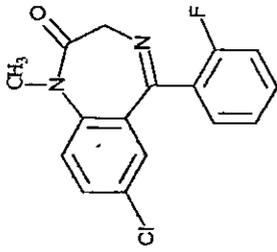
Method: Scan 1  
 Date: 08/08/2008  
 Sample: 11E-41-2  
 Note: 11E-41-2  
 Inlet: Direct  
 Inlet Temp: 174.0 deg C  
 Split Ratio: 100:1  
 Scan Range: 100-400  
 Scan Rate: 270.00  
 BP: 200-250  
 Output: 200-250  
 Output File: 11E-41-2.D  
 Output Path: C:\MSDCHEM\11E-41-2.D  
 Output File: 11E-41-2.D  
 Output Path: C:\MSDCHEM\11E-41-2.D



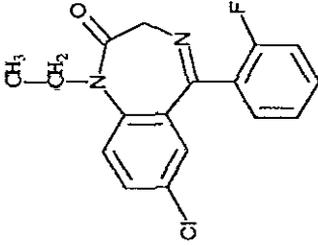
PM= 288



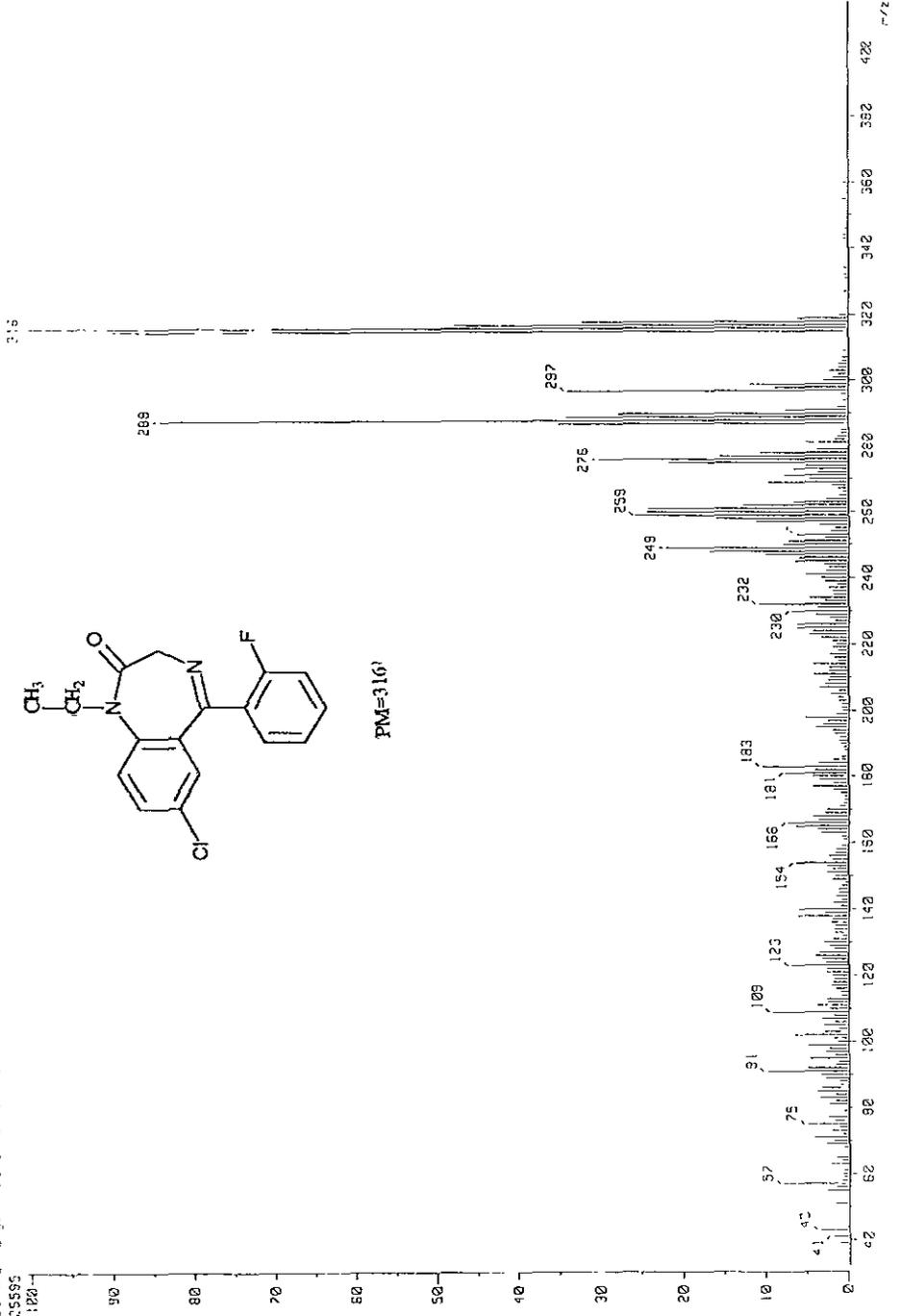
Date 07/07/05 9:20  
 Sample 101-001  
 Note  
 Inlet Direct  
 Scintum 500 Nova Ion Opt. near  
 RT 2.74 min Scan 1.630  
 BP m/z 207 P080 Int 393.70  
 Output m/z range 0 3005 to 4027 1217  
 483524  
 Temp 75.7 deg C  
 Cut level 0.00 %



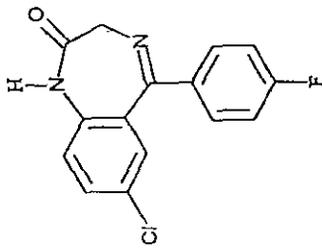
Mass Spectrometry  
 Date: 10/20/2005  
 Name: 10-20-05  
 Inlet Direct Ion Mode E+  
 Sample Name: 10-20-05  
 Scan Range: 4179 to 4181  
 Scan: 122.32 (21.25)  
 Ret. Time: 3.18 (0.00) Int: 338.29  
 Output m/z range: 40 4179 to 4181.4303  
 Cut Level: 0.02 %  
 35055895



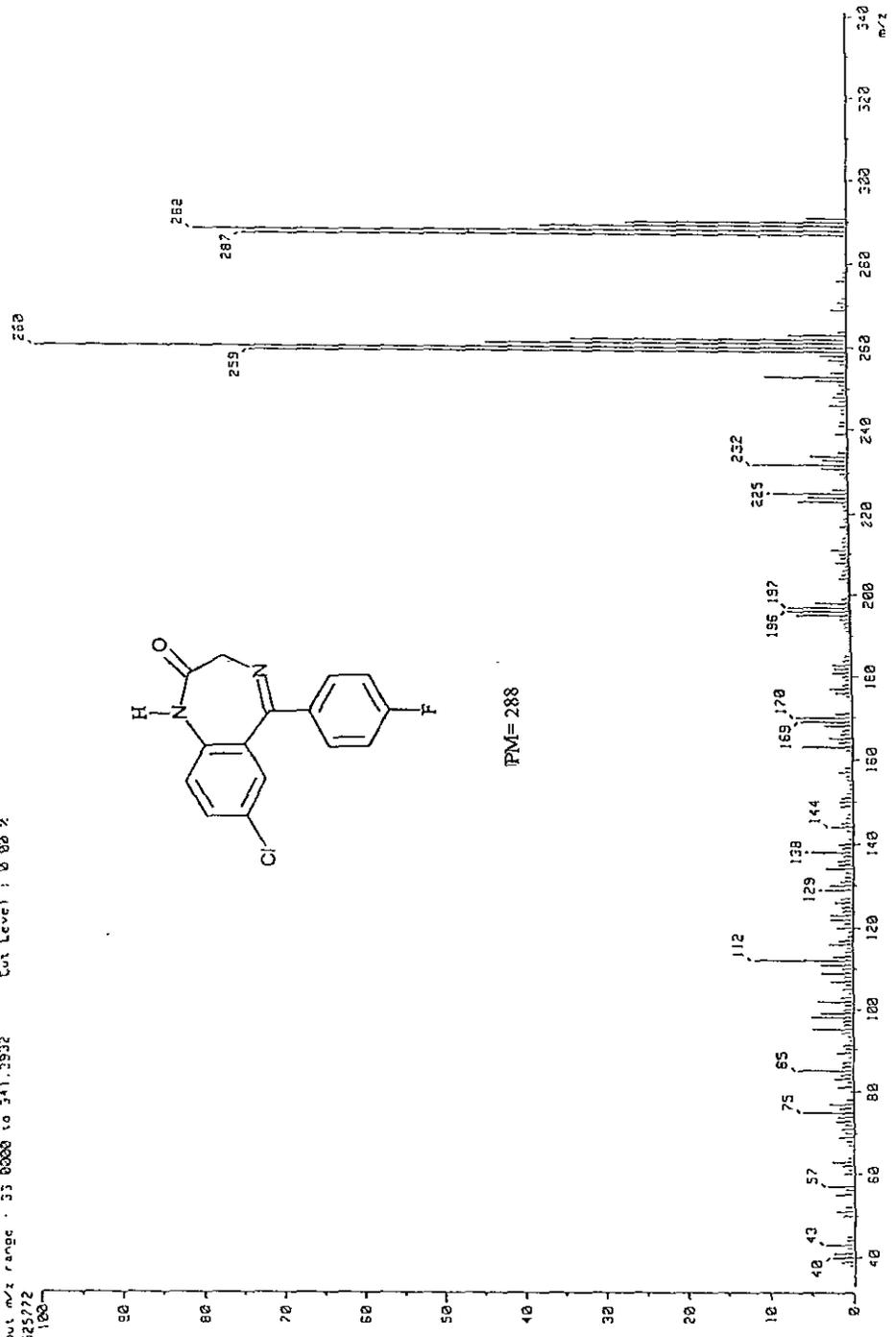
PM=316'



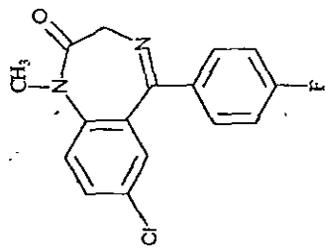
(Mass Spectrum) Date: 24-Jul-86 09:03  
 File: D:\Cortes-Estrada\26  
 Sample: R3-111-3  
 Note: -  
 Inlet: Direct Ion Mode: C1+  
 Spectrum Type: Normal Ion (4+Linear) \*  
 RT: 1.10 min Scan: (291.54)  
 Sp. M/Z: 268.0000 Int: 525.46  
 Output M/Z range: 33 0000 to 341.3932  
 5595272 Cut Level: 0.00 %



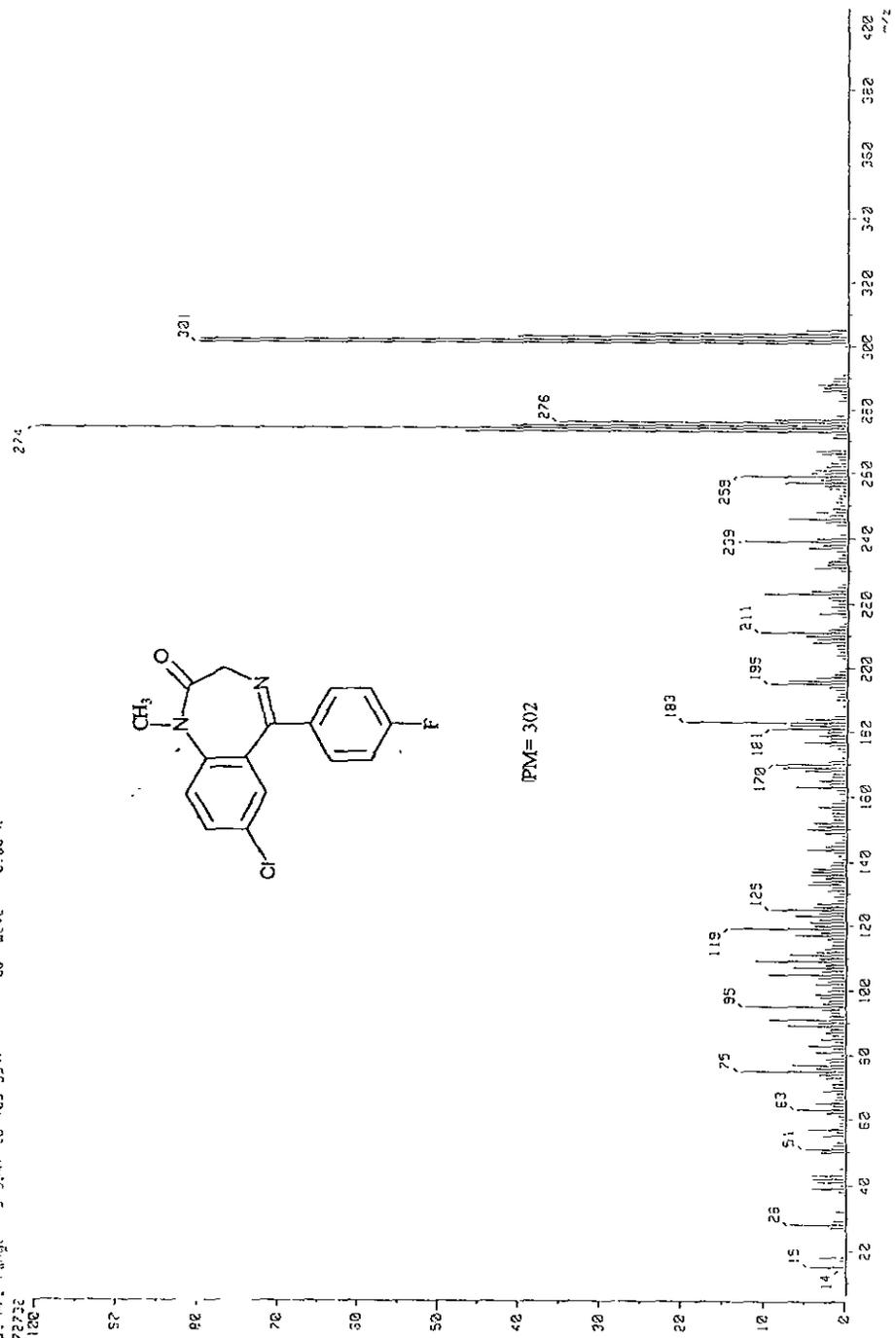
PM= 288



11-11-88  
 Date 11-11-88 09:40  
 Sample 11-11-88  
 Name  
 Inlet 100°C  
 Spectra per Run 100 (40 Lines)  
 R 1.00 min Scan 132.421  
 BP 72.274 20020 Int. 1.653 06  
 Output: range S Start to End S147  
 6922732  
 Cur. Level 0.02 x  
 Temp 122.4 deg C

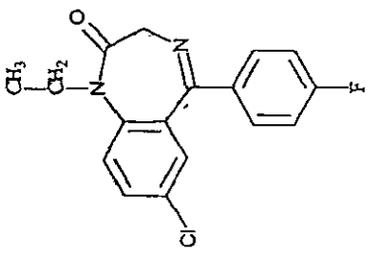


PM= 302

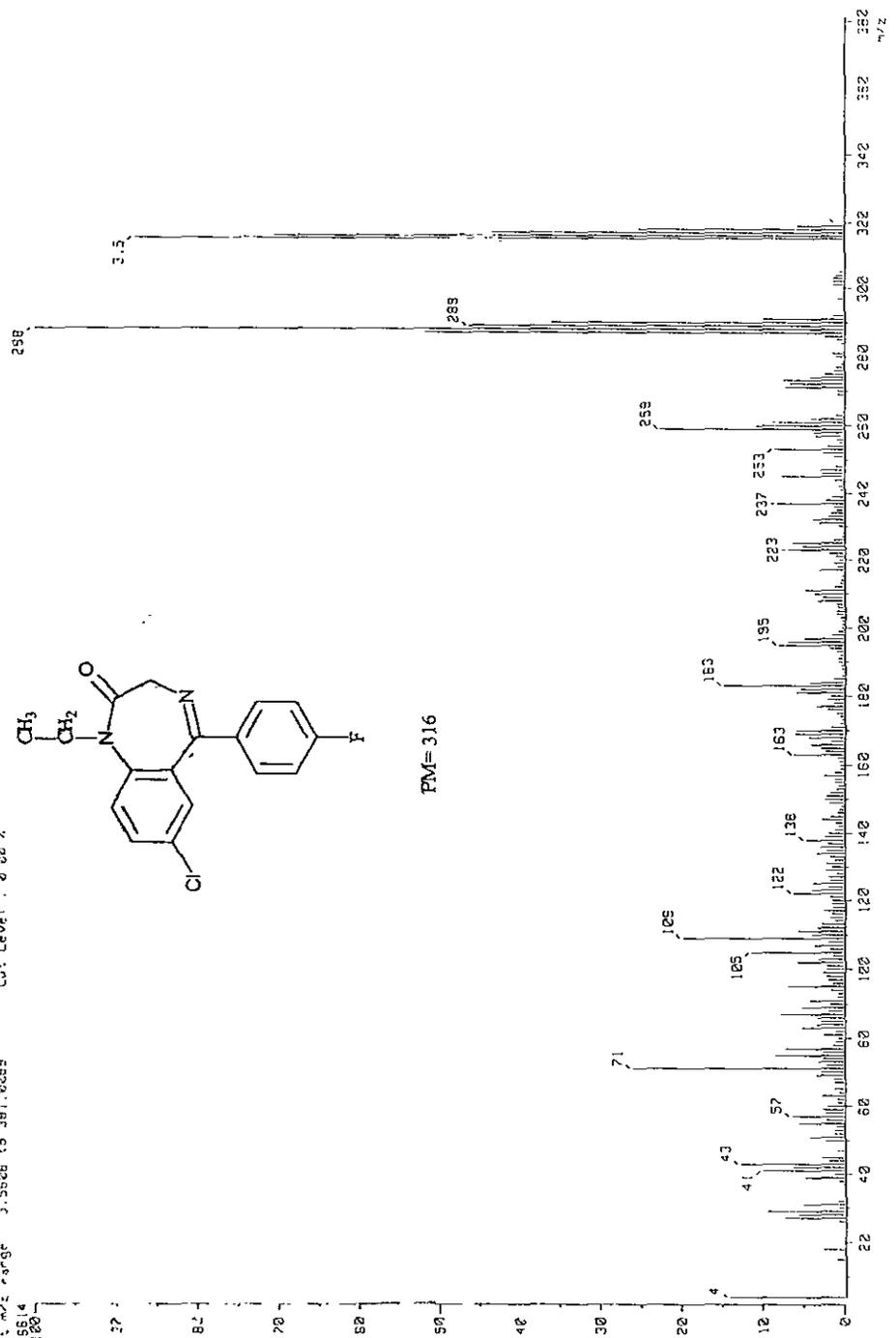


Mass Section :  
 Cal. C-Collector-25-1700-054 Date 27-03-88 16 23  
 Sample 12-17-88:  
 Note :  
 Inlet Direct Ion Mode . E+  
 Spectrum Type Normal Ion (MS-Linear)  
 RT 2.45 min Scan# 112 (21)  
 BP . m/z 288.0002 Int. : 519.43  
 Output m/z range 3.5508 to 391.0009  
 5445614

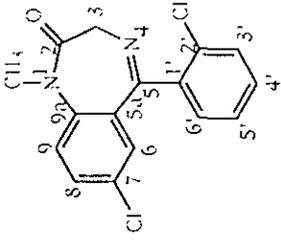
Temp . 82.7 deg.C  
 Cut Level . 0.00 %



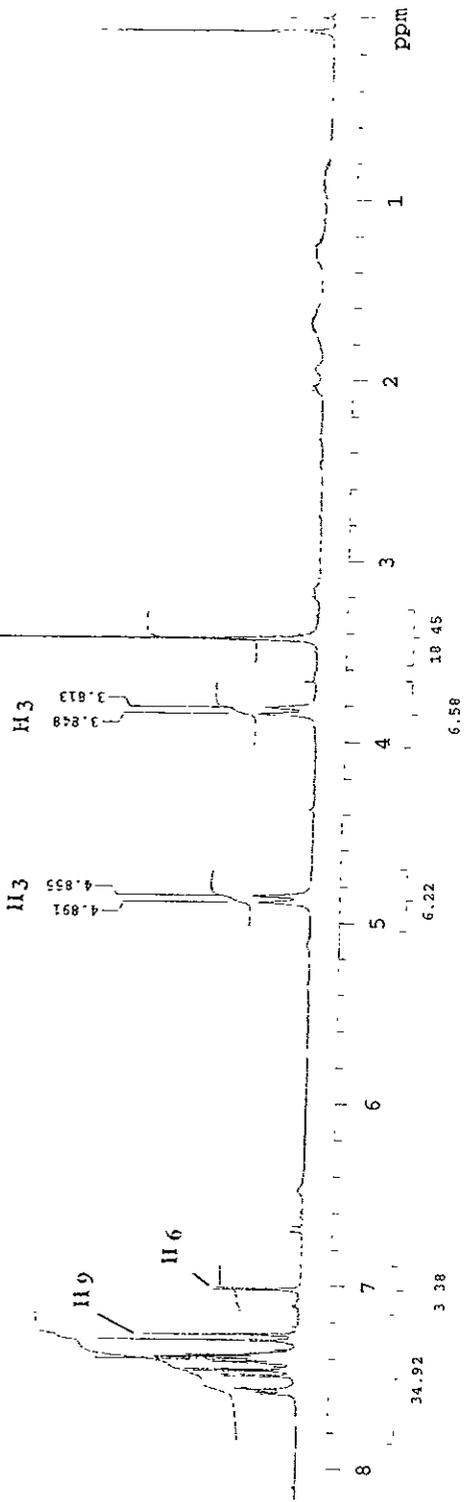
PM=316



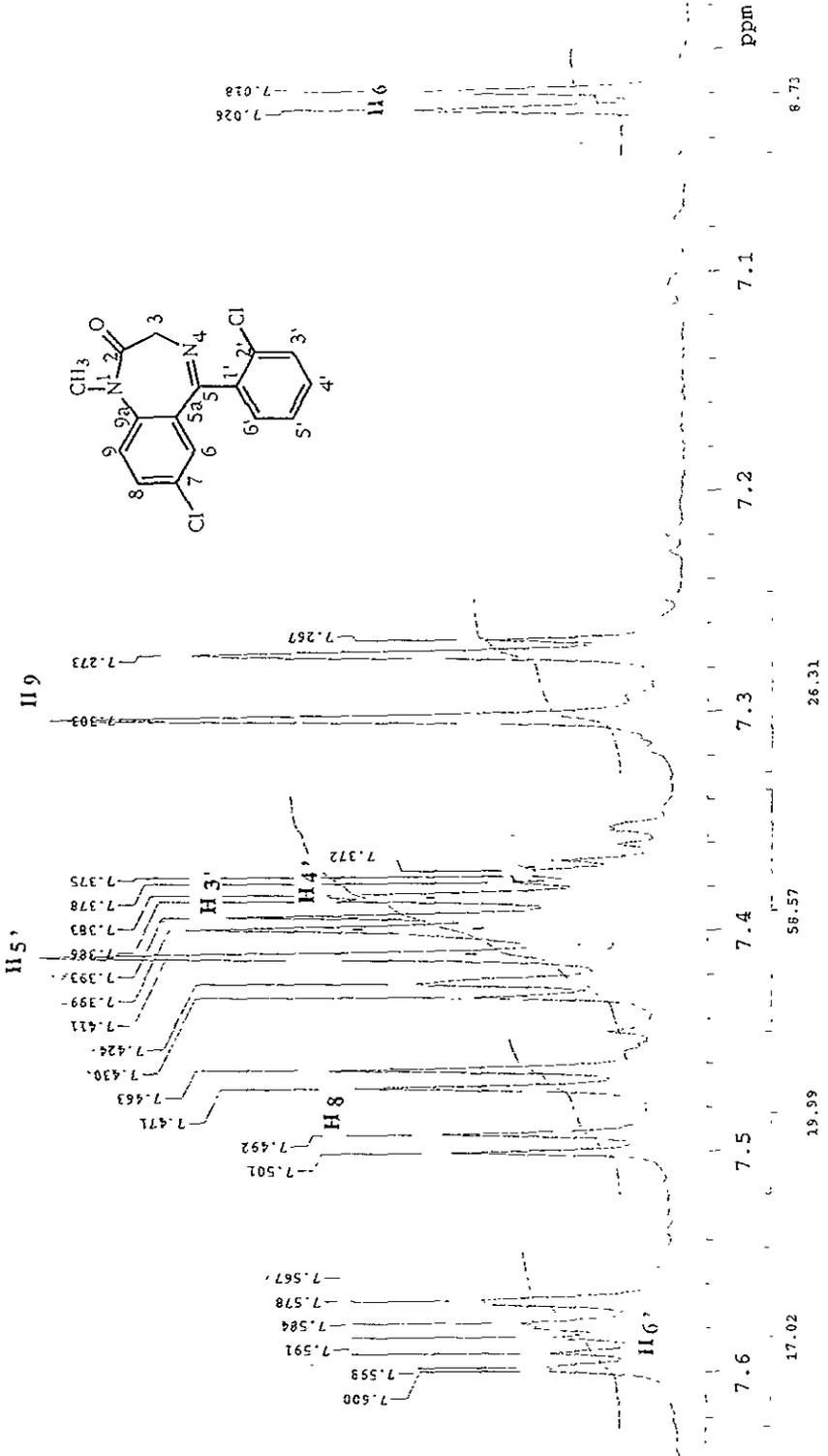
Dr. B. Collins 11-24-10 10  
SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
OBSERVE H1  
FREQUENCY 299.077 MHz



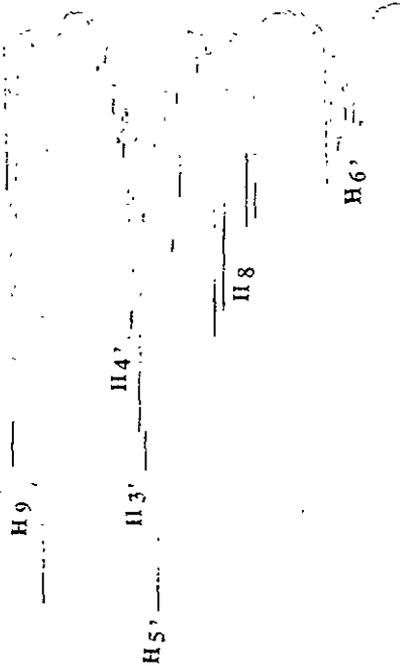
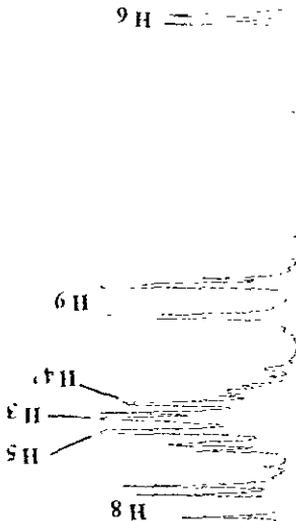
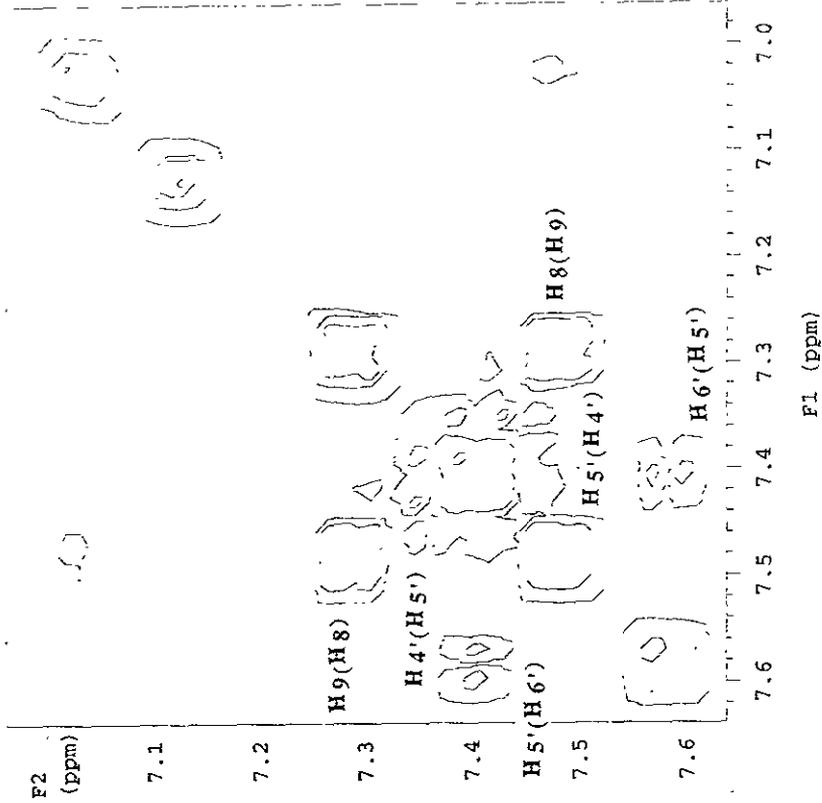
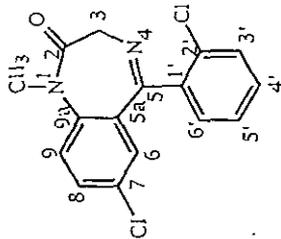
N-CH<sub>3</sub>



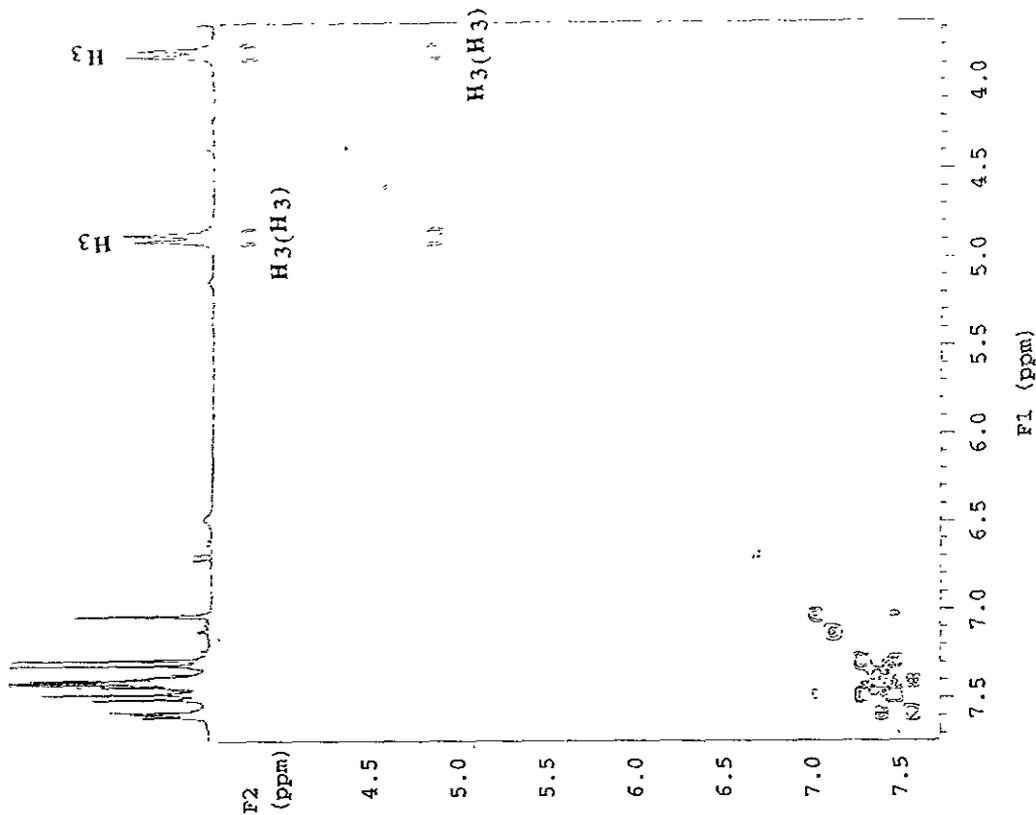
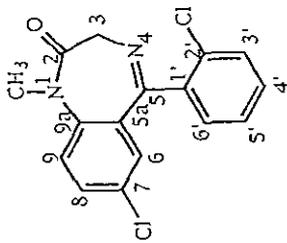
Dr. E. Cortes IS-IV-1(2) M  
 SOLVENT CDCl3  
 OBSERVE III  
 FREQUENCY 300.077 MHz



Dr. F. Cortes ID: 2V-1(2) hf  
 Experiment: COSY  
 HU\_data is in file H1  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE relayh  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.077 MHz



Dr. E. Cortez 18-IV-1(2) hr  
 Experimento. COSY  
 SOLVENT CDCl3  
 PULSE SEQUENCE: relayh  
 OBSERVE H1  
 FREQUENCY 299.077 MHz



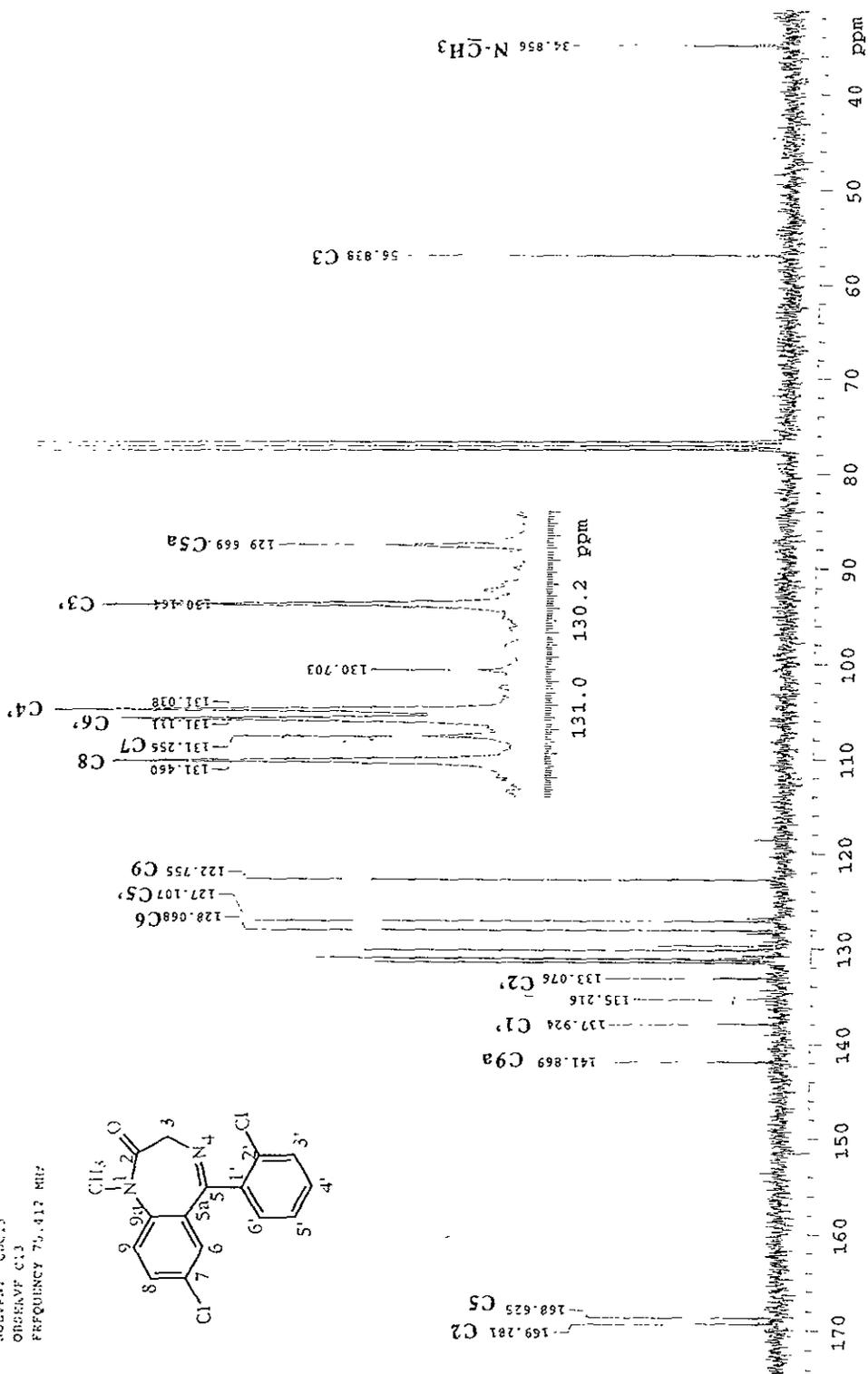
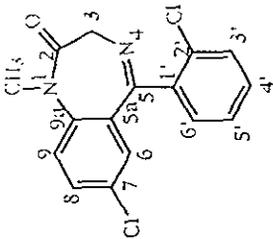
H3

H3

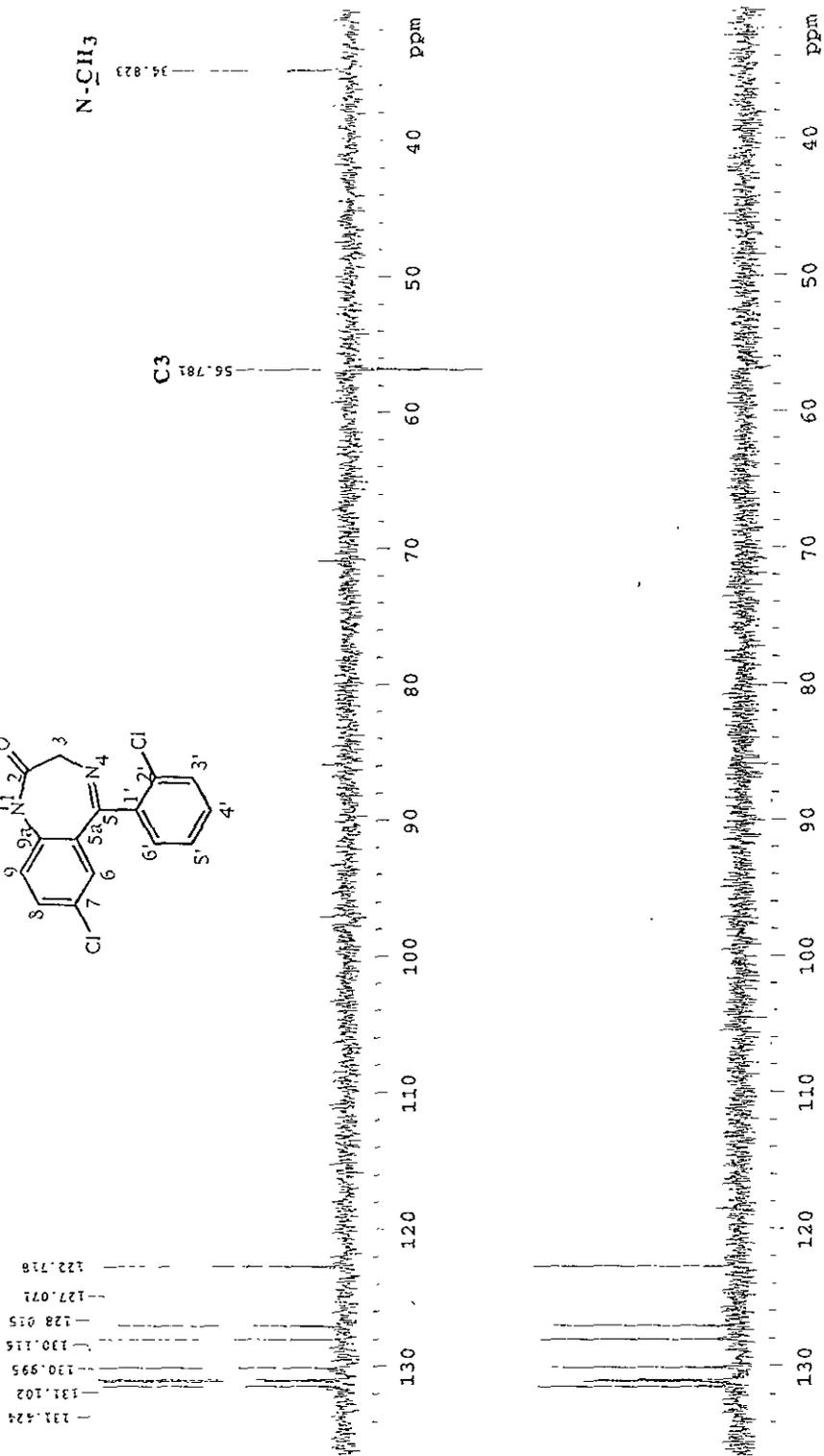
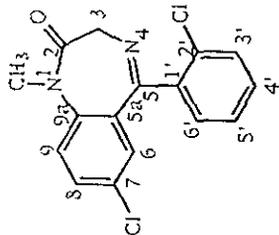
F1 (ppm)

F2 (ppm)

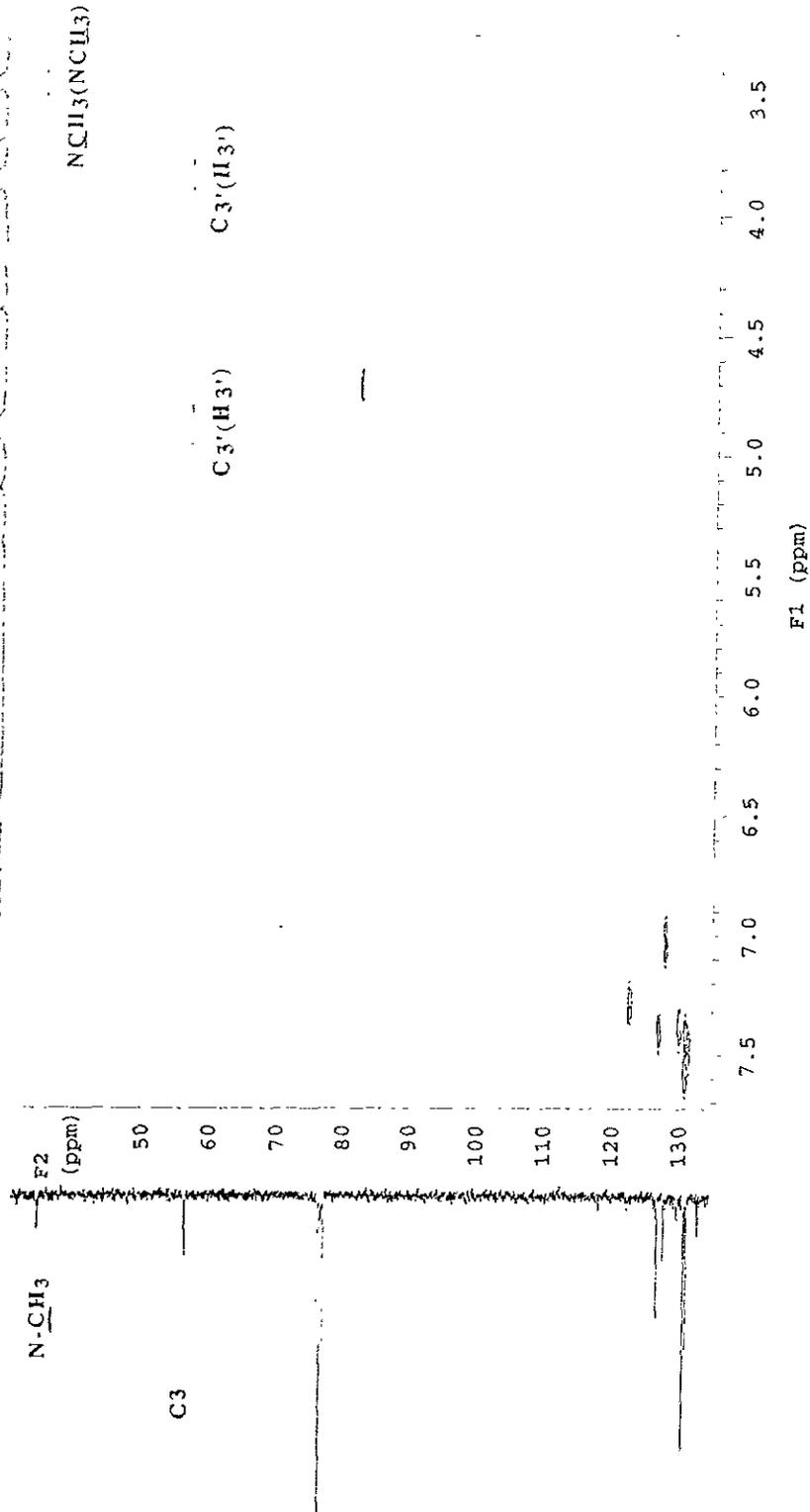
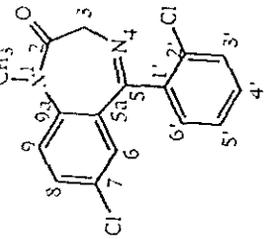
Dr. F. Costas ID 29 1(2) 14  
 SOLVENT CHCl<sub>3</sub>  
 OBSERVED C13  
 FREQUENCY 75.417 MHz



Dr. C. Coates 21 IV 1973 hr  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 PULSE SEQUENCE dept  
 OBSERVE C13  
 FREQUENCY 75.410 MHz



Dr. E Cortes IE-IV-1(2) NF  
 SOLVENT: CDCl3  
 PULSE SEQUENCE: hctcoi  
 OBSERVE: c13  
 FREQUENCY: 75.410 MHz



N-CH3

H3

H3

NCH3(NClH3)

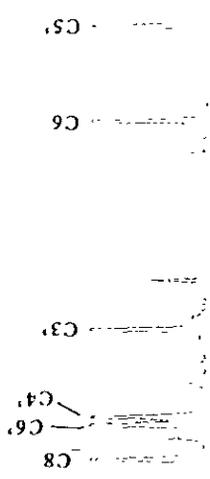
C3'(H3')

C3'(H3')

F1 (ppm)

6.)

Dr. E. Cortes, IC IV 1 (2) hr  
 SOLVENT: CDCl<sub>3</sub>  
 PULSP. FREQUENCI: INTCOR  
 ONSTRV: C13  
 FREQUENCY 75.410 MHz



F1 (ppm)

H6

H9  
 H4'  
 H3'  
 S'

H8

H6'

C6(H6)

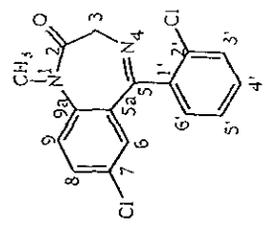
C3'(H3')

C4'(H4')

C6'(H6')

C5'(H5')

C9(H9)

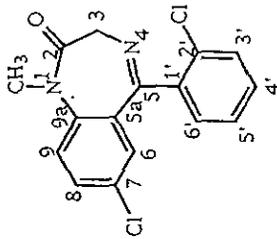
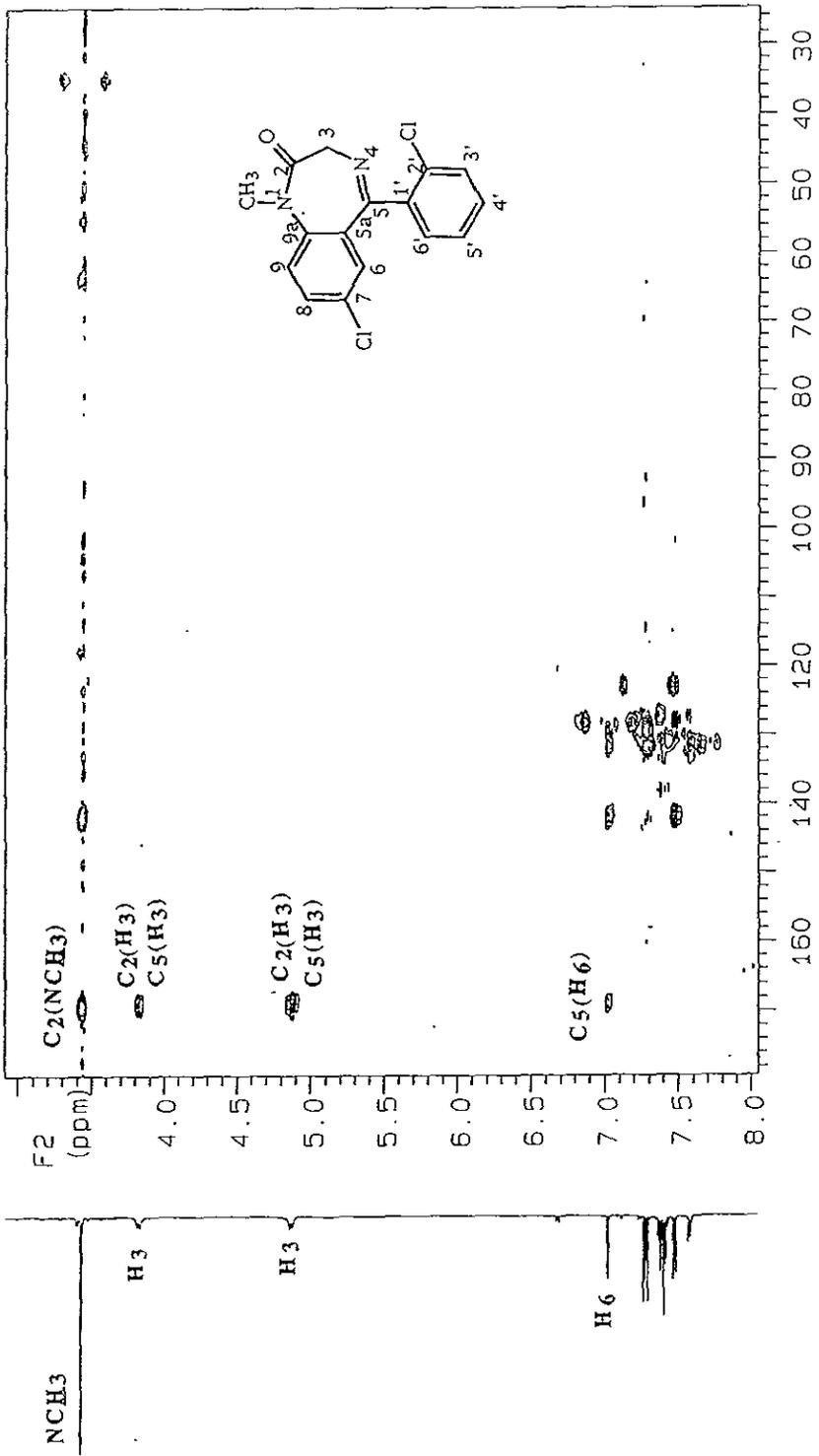


F2 (ppm)

127 128 129 130 131 126 125 124 123

U N A M Instituto de Quimica ICH  
 Dr E Cortes IE-IV-1-2  
 500 MHz  
 hmbc

C2 C5



F1 (ppm)

NCH3

H3

H3

H6

F2 (ppm)

C2(NCH3)  
 C2(H3)  
 C5(H3)

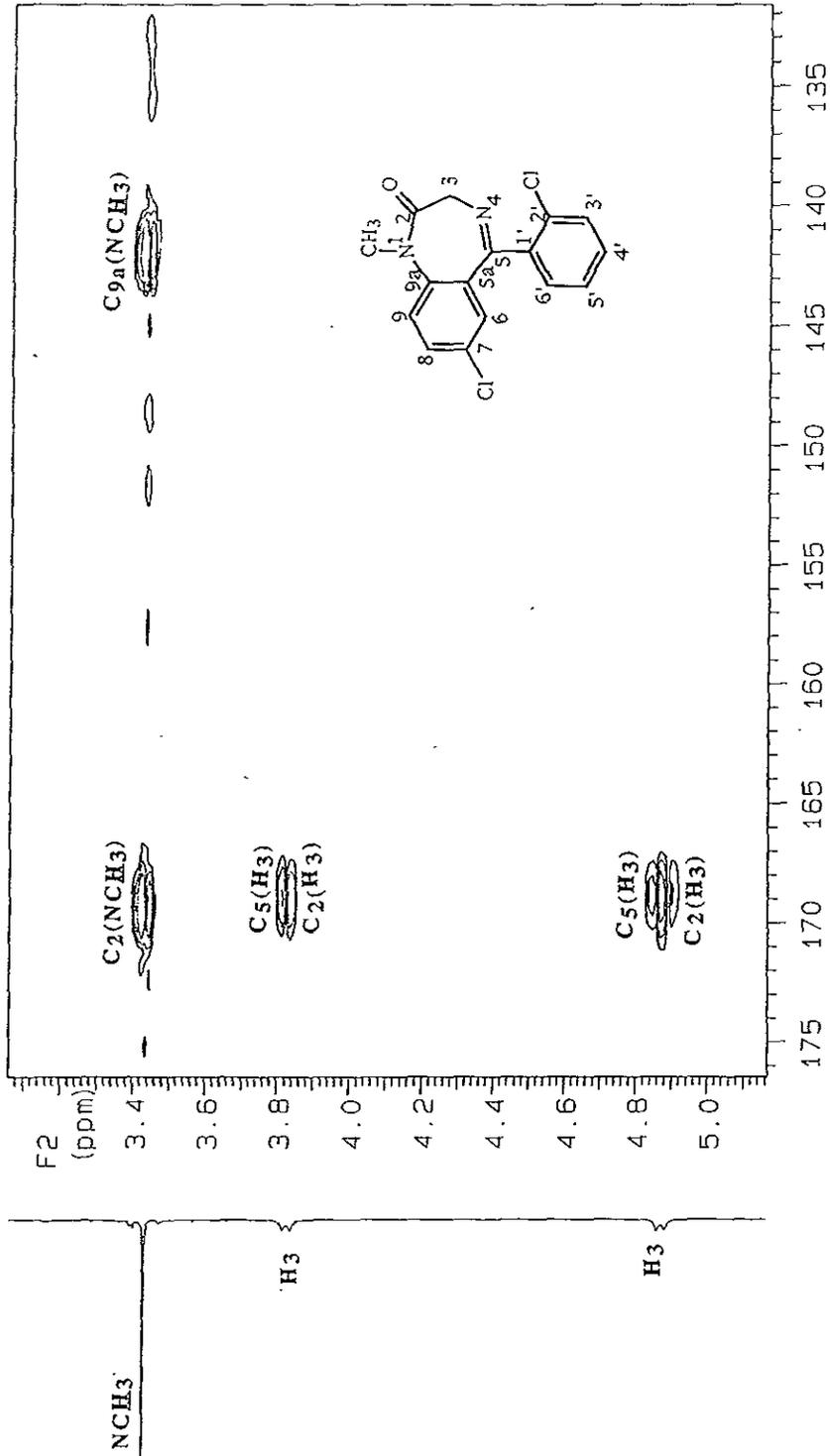
C2(H3)  
 C5(H3)

C5(H6)

U N A M Instituto de Quimica ICH  
 Dr E Cortes IC-IV-1-2  
 500 MHz  
 hmbc

C2 C5

C9a



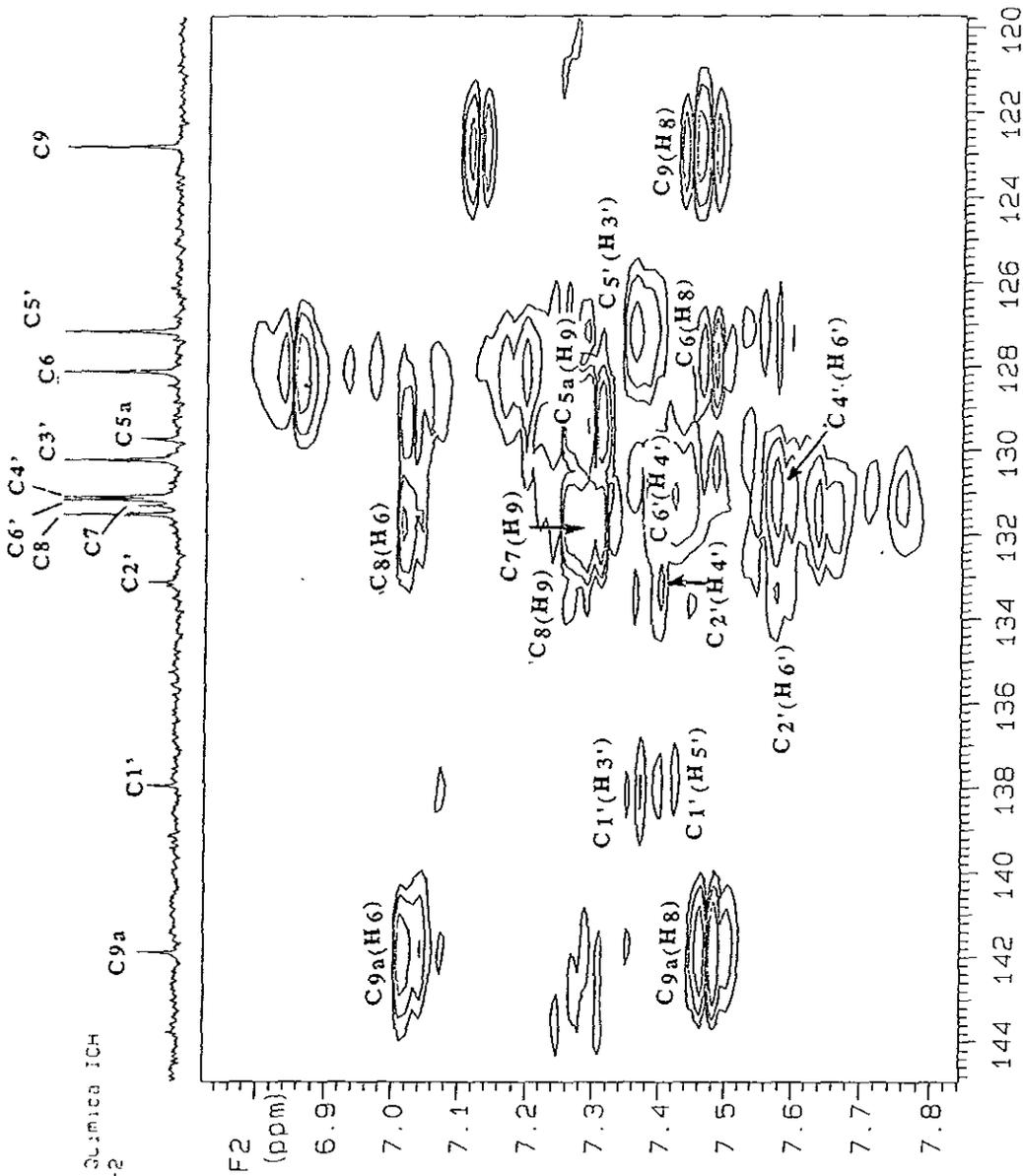
NCH3

H3

H3

F1 (ppm)

J. N. A. y. Instituto de Quimica ICH  
 Dr. E. Cortes IE-1V-1-2  
 500 MHz  
 hmbc



H 6

H 9

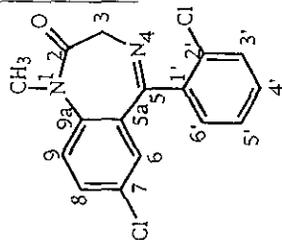
H 4'

H 3'

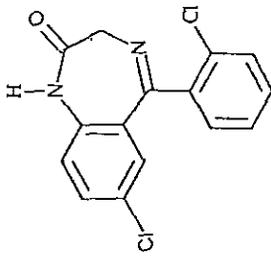
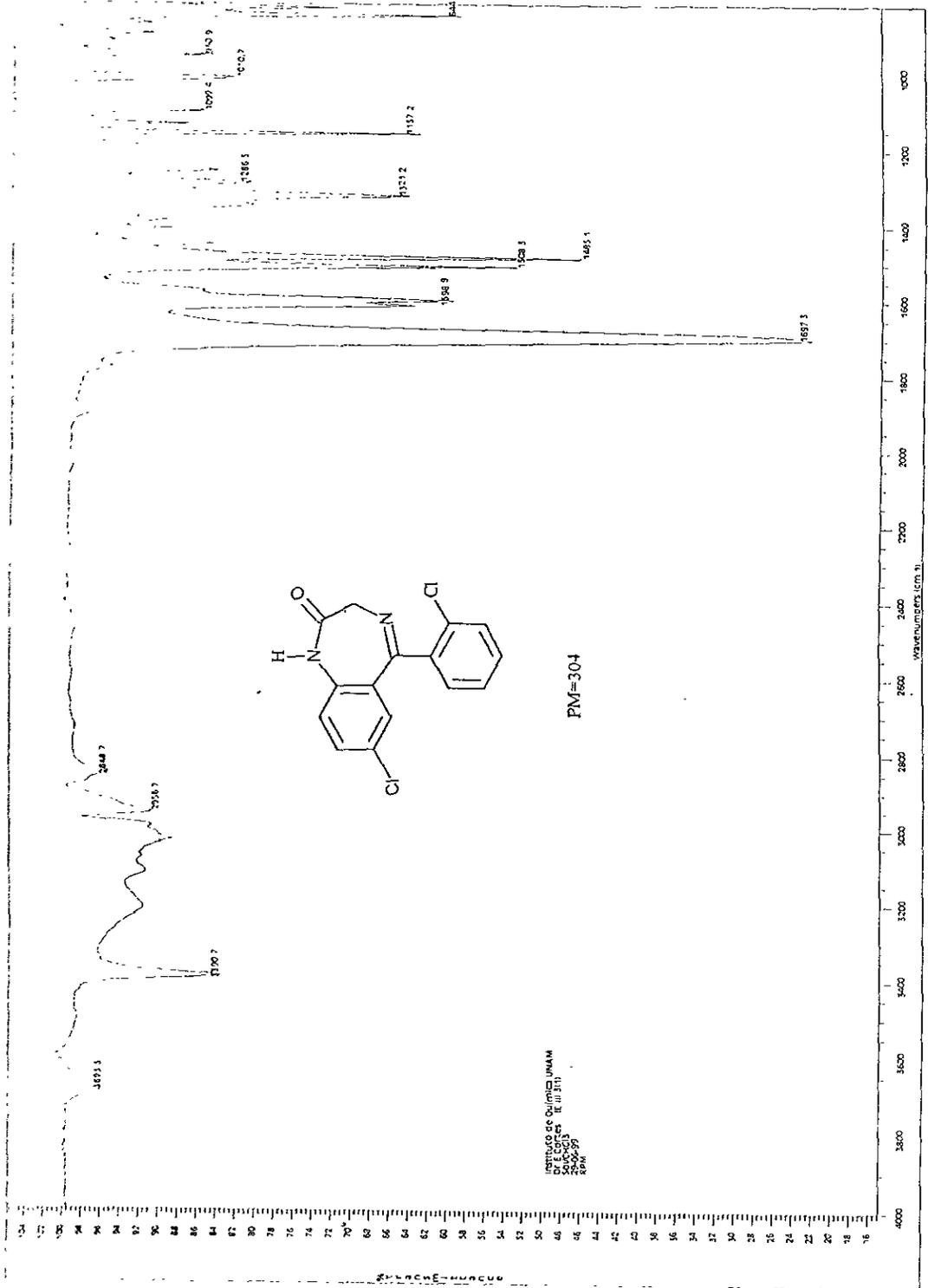
H 5'

H 8

H 6'



F1 (ppm)



PM=304

INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM  
 Dr. E. C. López  
 28-00-397  
 8 PM