

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



“Síntesis y Espectrometría de Masas de los derivados
1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-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 CRESPO
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-R₁-5[(o;p-R₂)-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> | <u>J. Bie</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 ^1H y ^{13}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 antidepressivas 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.

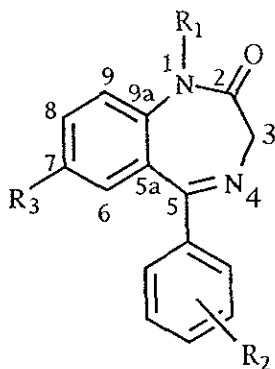
Recientes acuerdos han clasificado a las drogas tranquilizantes como:

- 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.

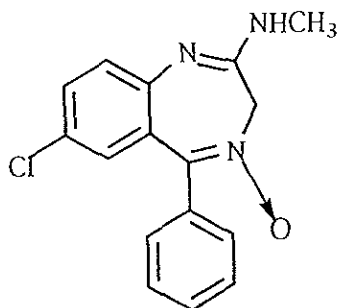
Las drogas denominadas tranquilizantes menores son capaces de presentar fenómenos de farmacodependencia como es el caso de las benzodiazepinas, propanodiolos y los dibenzobicyclooctadienos. Los tranquilizantes menores presentan actividad farmacológica como ansiolítico hipnótico no barbitúrico, anticonvulsivo o antiepiléptico y relajante muscular; entre este tipo de drogas podemos citar a las benzodiazepinas. Ejemplo de estos compuestos son las 1-R₁-5-(R₂-fenil)-7-R₃-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (1).



1

1-R₁-5-(R₂-fenil)-7-R₃ -3H-1,4-benzodiazepin-2-ona

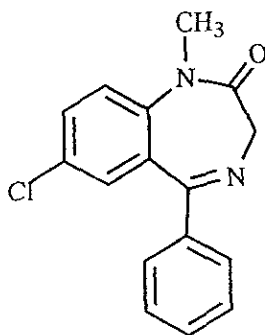
Los tranquilizantes con estructura base a las 1,4-benzodiazepinas se han distinguido por su gran actividad (a dosis bajas) y por su rango terapéutico alto. El primer compuesto farmacológicamente activo de las benzodiazepinas fue el clordiazepóxido, sintetizado en 1955 por L. H. Sternbach y colaboradores 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^{11,12}. 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)¹¹.



2

Librium

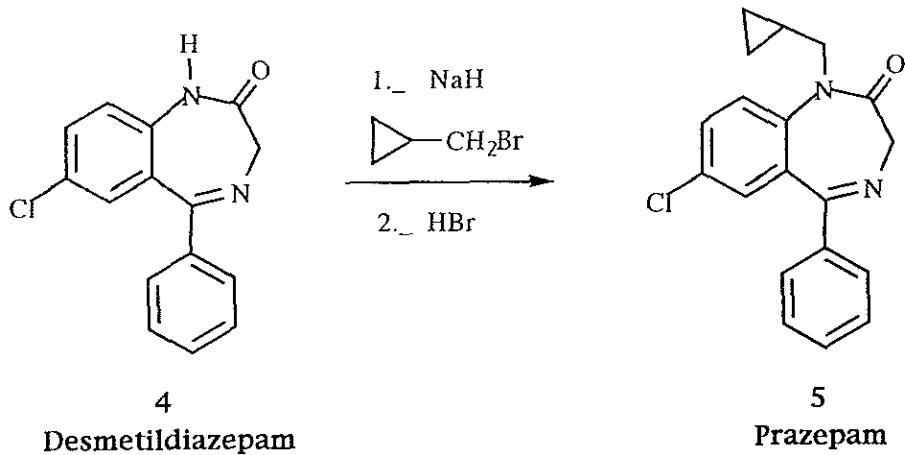
El compuesto más importante en el campo de las 1,4-benzodiazepinas es el Diazepam (3) que fue descubierto también por L. H. Sternbach y es conocido con el nombre comercial de Valium el cual resultó ser 3 a 10 veces más potente que el Clordiazepóxido. El Valium presenta una toxicidad extremadamente baja, 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.)



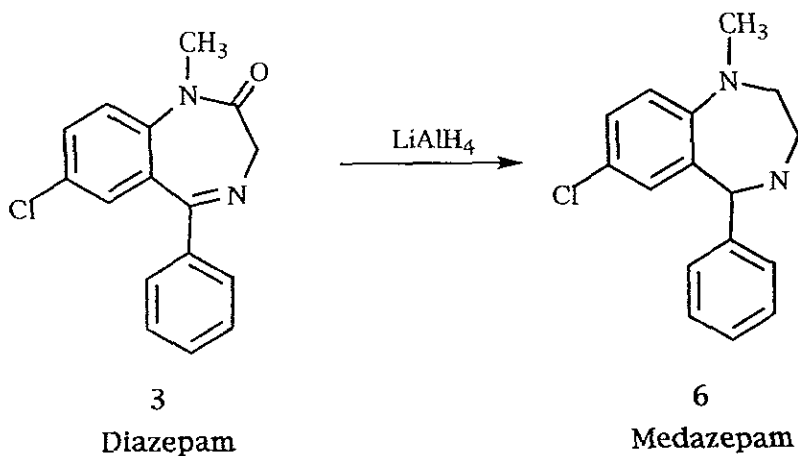
3

Diazepam (Valium)

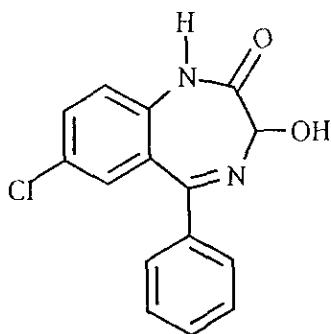
Estudios posteriores dieron como resultado una gran variedad de compuestos sintetizados, como es el caso del Prazepam (4) el cual logró ser sintetizado por alquilación del Desmetildiazepam (5) usando hidruro de sodio y bromuro de ciclopropilmetilo. El Prazepam (4) resultó ser farmacológicamente activo 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^{10,11}.

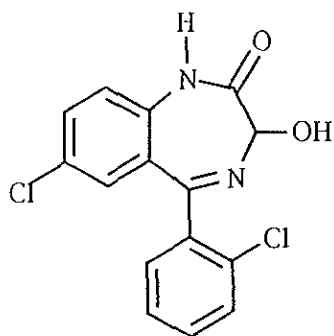


El Oxazepam (7) y el Lorazepam (8), que poseen un grupo hidroxilo en la posición 3 son distinguidos de las otras benzodiazepinas por su corta acción y su escasa actividad anticonvulsiva¹⁰.



7

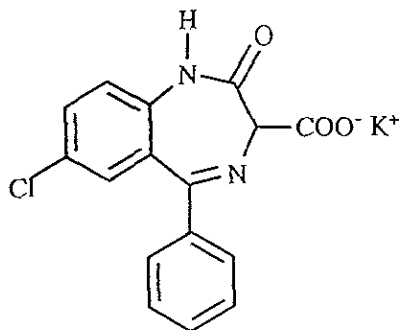
Oxazepam



8

Lorazepam

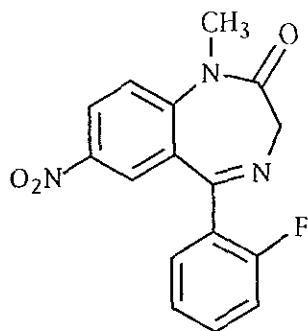
El Clorazepato (9) es empleado como la sal de potasio, y en el estómago se descarboxila produciendo la Desmetildiazepina la cual es activa farmacológicamente.



9

Clorazepato

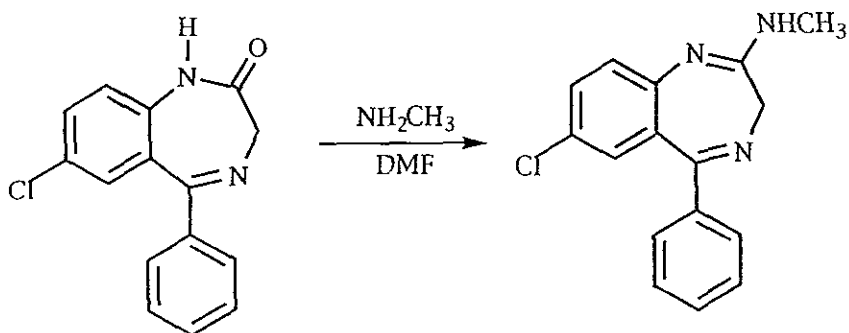
Compuestos con el grupo nitro en la posición 7 del anillo 1,4-benzodiazepina como el Flunitrazepam (10) son empleados como hipnóticos^{10,11}.



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)¹².



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 terapéutico¹¹. 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 paciente¹⁰.

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 convulsivas².

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 cortos⁵. 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 tratamiento¹⁰.

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 aguda⁶. 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 teratológicos⁴.

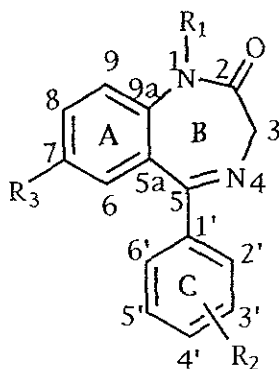
Mecanismo de acción

En el Sistema Nervioso Central las benzodiazepinas facilitan la acción del γ -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^{3,6,7,10,11}.

Este efecto se provoca por una reacción con los receptores específicos (receptores benzodiazepínicos) los cuales van ligados estrechamente con los receptores del ácido γ -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^{3,5,6}.

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^{5,14}.



La actividad farmacológica se incrementa cuando en el anillo A se presentan sustituyentes electroatrayentes en la posición 7, tales como halógenos, grupo nitro y CF₃. En cambio su actividad se ve disminuida con sustituyentes voluminosos o grupo electrodonadores como CH₃ y OCH₃.

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, NO₂, CF₃) 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^{2,13,15}.

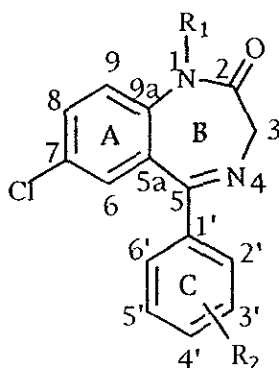
Planteamiento del problema

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^{9,18}.

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 conductuales²⁰.

Resulta de gran importancia el sintetizar derivados de los compuestos como las 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-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.

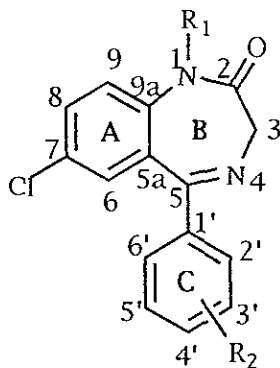


IV

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 (^1H y ^{13}C) y Espectroscopía Infrarroja.

Objetivos

1. Realizar la síntesis de los derivados de la 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.



IV

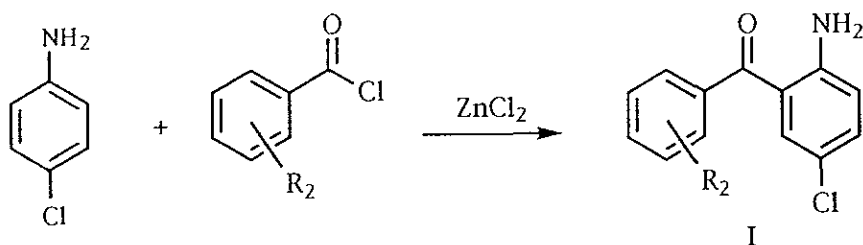
2. Elucidar la estructura de los nuevos derivados sintetizados apoyándose en los análisis de Espectrometría de Masas mediante Alta Resolución y Colisión Inducida por Disociación (CID), Espectroscopía de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear (¹H y ¹³C) y Experimentos Bidimensionales.
3. Proponer los Mecanismos y el Patrón de Fragmentación de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-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

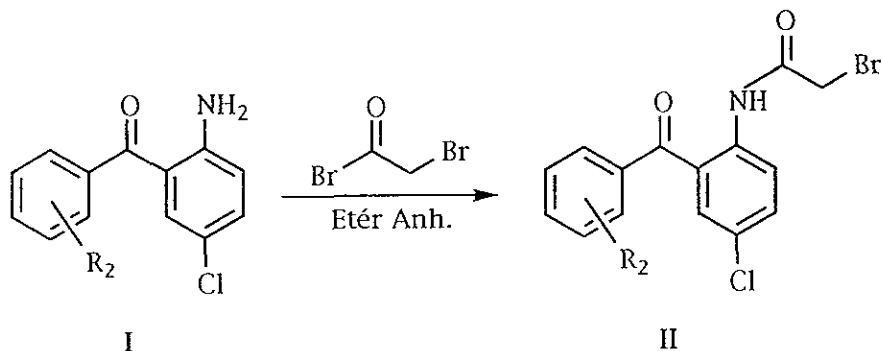
La síntesis de los derivados de la 1-R₁-5-[o-; p-R₂]-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona se llevó a cabo por una ruta sintética de cuatro pasos.

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

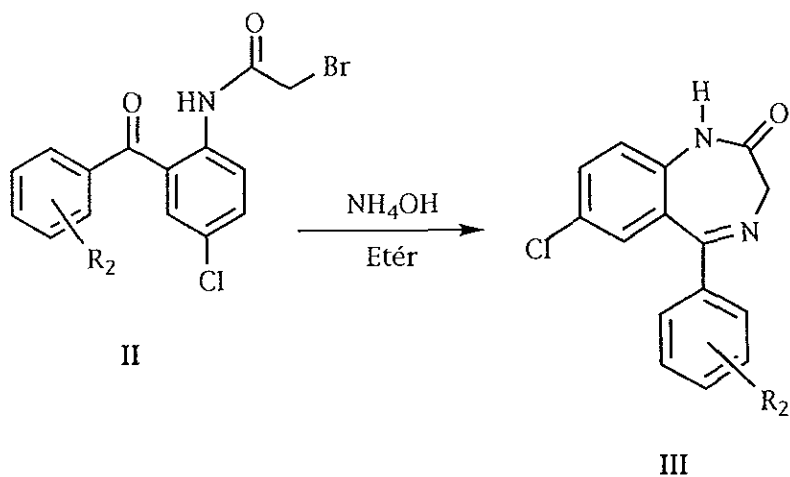
Primer Paso.



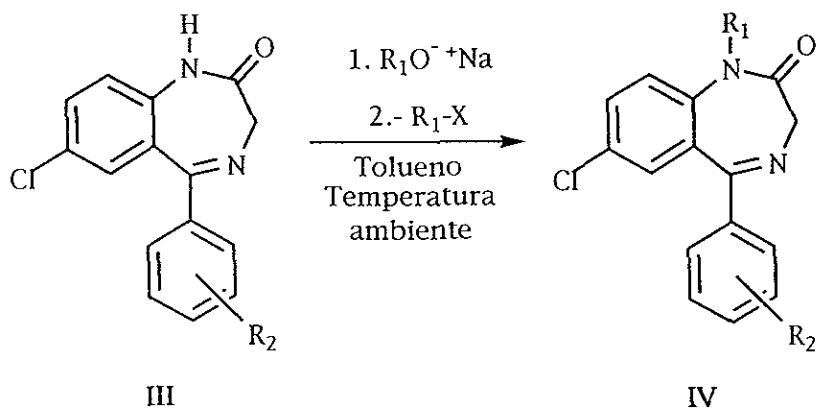
Segundo Paso.



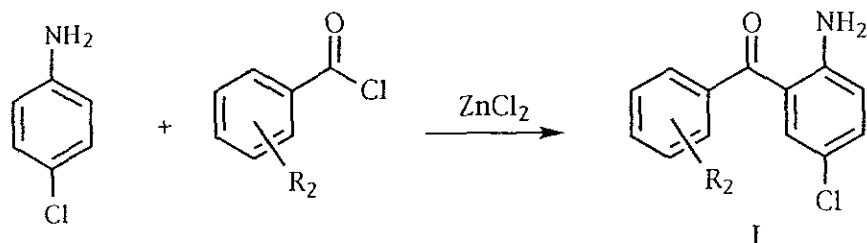
Tercer paso.



Cuarto paso.



Obtención de la 2-amino-5-cloro-(o-; p-R₂)-benzofenona.

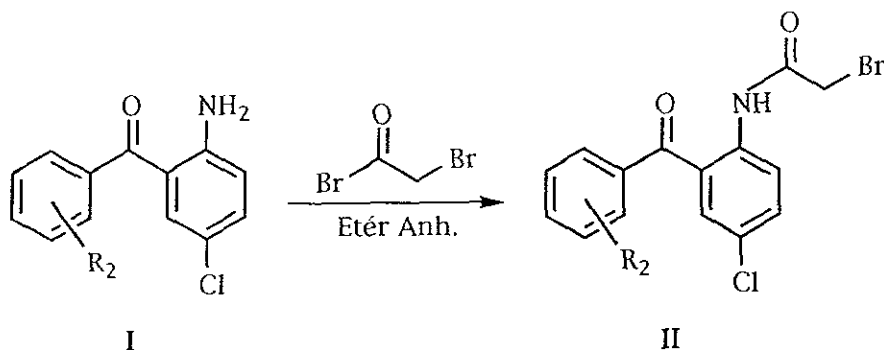


Procedimiento: En un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con una canasta de calentamiento, un refrigerante en posición de reflujo y agitación magnética se colocan 21.0 mmol de (o-; p-R₂)-cloruro de benzoilo, se aumenta la temperatura a 120°C. Se adiciona lentamente 8.4 mmol (1.07 g) de p-cloroanilina, 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 H₂SO₄, CH₃COOH y H₂O (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%.

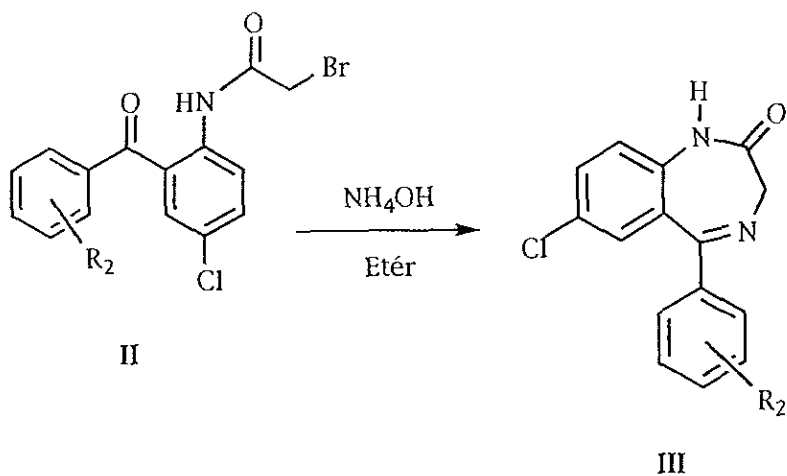
Obtención de la 2-bromoacetamido-5-cloro-(o-; p-R₂)-benzofenona



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-R₂)-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.

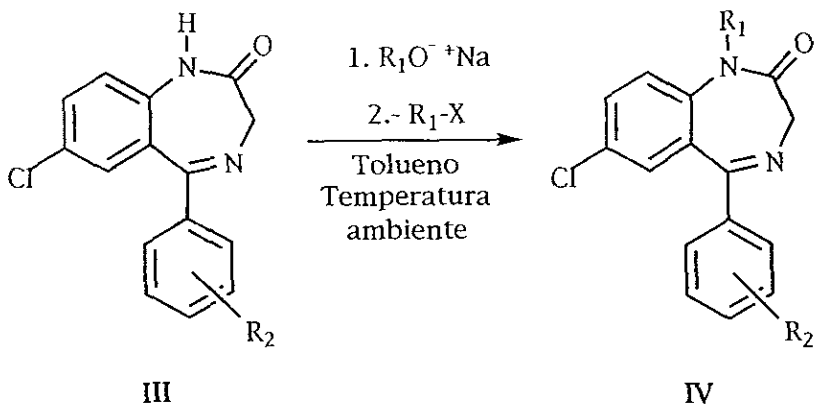
Después de este tiempo la mezcla de reacción se lava con hidróxido de amonio al 5% (20 ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro, se elimina el disolvente a vacío. Se obtienen sólidos blancos con punto de fusión entre 90°C y 126°C. Rendimientos de 90 a 98%.

Obtención de la 7-cloro-5-[(o-; p-R₂)-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-R₂)-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-R₁-5-[o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

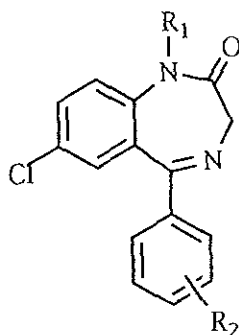


Procedimiento: En un matraz de dos bocas de 50 ml equipado con un agitador magnético y baño de agua, se colocan 0.370 mmol de la 7-cloro-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, disueltos en 25 ml de tolueno anhidro. Se adicionan 1.88 mmol del alcóxido de sodio correspondiente (R₁ONa) recién preparado y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se adicionan 1.1 mmol del yoduro de alquilo correspondiente (R₁I). 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-R₁-5-[(o-; p-R₂)-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 ₁ | R ₂ | Peso Molecular g/mol | Rendimiento % | Punto de Fusión °C | Aspecto Físico |
|---------------------------------|----------------|-------------------------|------------------|-----------------------|----------------|
| CH ₃ | H | 283 | 80 | 194 | crema |
| H | o-Cl | 304 | 94 | 196 | crema |
| CH ₃ | o-Cl | 318 | 38 | 210 | amarillo |
| CH ₂ CH ₃ | o-Cl | 332 | 35 | semisólido | amarillo |
| H | p-Cl | 304 | 80 | 210 | amarillo |
| CH ₃ | p-Cl | 318 | 37 | 210 | amarillo |
| CH ₂ CH ₃ | p-Cl | 332 | 45 | semisólido | amarillo |
| H | o-F | 288 | 89 | 200 | amarillo |
| CH ₃ | o-F | 302 | 48 | 210 | amarillo |
| CH ₂ CH ₃ | o-F | 316 | 37 | semisólido | amarillo |
| H | p-F | 288 | 85 | 212 | amarillo |
| CH ₃ | p-F | 302 | 36 | 214 | amarillo |
| CH ₂ CH ₃ | 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 cm^{-1} debido a la vibración de tensión C=O, además se presentan dos bandas en 1286-1130 y 1157-1016 cm^{-1} debidas a la absorción generada por las vibraciones de tensión C-O.

Entre 1618-1599 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 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 -CH₂.

Además en 3391 cm^{-1} se presenta la vibración de tensión N-H para los productos finales cuando R₁ es hidrógenoy finalmente una banda aguda corta en 3118-2950 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-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

| ν (cm^{-1}) | | | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------|------|------|-----------------|------|------|--------------|--------------|--------------|
| R ₁ | R ₂ | N-H | =C-H | CH ₂ | C=O | C=N | C=C | C-N | C-O |
| CH ₃ | 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 ₃ | o-Cl | | 3100 | 2928 | 1678 | 1616 | 1600 1550 | 1350 1323 | 1130 1120 |
| CH ₂ CH ₃ | 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 ₃ | p-Cl | | 2953 | 2920 | 1678 | 1612 | 1593 1564 | 1350 1319 | 1130 1107 |
| CH ₂ CH ₃ | 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-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

| ν (cm ⁻¹) | | | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------|------|------|-----------------|------|------|--------------|--------------|--------------|
| R ₁ | R ₂ | N-H | =C-H | CH ₂ | 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 ₃ | o-F | | 3100 | 2926 | 1678 | 1614 | 1580 1560 | 1340 1327 | 1130 1105 |
| CH ₂ CH ₃ | 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 ₃ | p-F | | 2926 | 2854 | 1678 | 1612 | 1590 1570 | 1340 1321 | 1269 1101 |
| CH ₂ CH ₃ | p-F | | 3100 | 2950 | 1676 | 1599 | 1600 1580 | 1350 1319 | 1157 1101 |

Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C

Para efectuar los espectros de RMN se utilizó 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}C .

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

En general, los espectros de RMN ^1H presentan las características siguientes:

Cuando el sustituyente R_1 es metilo, los protones del $-\text{CH}_3$ se presentan entre 3.36 y 3.43 ppm.

Cuando el sustituyente 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 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 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 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 H_9 del sistema benzodiazepínico.

Para los compuestos que tienen el grupo 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_{3'} 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_{4'} 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_{5'} 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_{6'} del fenilo.

Para los compuestos que tienen el grupo R₂ 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_{2'}; H_{6'} y H_{3'}; H_{5'}, 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}C se presentan las siguientes señales:

Para los productos finales cuando R_1 es metilo el carbono se encuentra entre 34.1-34.8 ppm.

Para los productos finales cuando 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 ^1H y ^{13}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

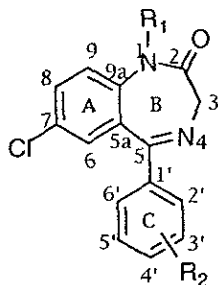
(dd)= doble de doble

(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 CDCl_3 .

Tabla 3. Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN¹H de los derivados de la 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona^a.



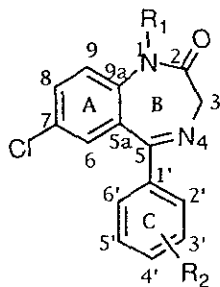
IV

| δ (ppm) | | | | | | |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| R ₁ | - H | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | - H | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| R ₂ | o-Cl | | | p-Cl | | |
| H ₃ | 4.39 (s) | 4.87 (d) 3.83 (d) | 4.86 (d) 3.82 (d) | 4.20 (s) | 4.83 (d) 3.76 (d) | 4.80 (d) 3.74 (d) |
| H ₆ (d) | 7.05 J=2.4 ^b | 7.02 J=2.4 | 7.03 J=2.4 | 7.20 J=2.4 | 7.26 J=2.7 | 7.25 J=2.7 |
| H ₈ (d,d) | 7.42 J= 2.4; 8.6 | 7.48 J=2.4; 8.8 | 7.48 J=2.4; 8.7 | 7.48 J=2.4; 9.0 | 7.53 J=9.0; 2.4 | 7.53 J=9.0; 2.7 |
| H ₉ (d) | 7.14 J=8.7 | 7.29 J=9.0 | 7.30 J=8.7 | 7.28 J=9.0 | 7.31 J=9.0 | 7.37 J=8.7 |
| H ₂ ' | ----- | ----- | ----- | 7.51 AA'BB' J=9.0 | 7.56 AA'BB' J=8.4 | 7.56 AA'BB' J=8.4 |
| H ₃ ' | 7.38 (dd) J=2.0, 7.2 | 7.41 (dd) J=2.0; 7.2 | 7.41 (dd) J=1.8; 7.2 | 7.42 AA'BB' J=8.4 | 7.39 AA'BB' J=8.4 | 7.41 AA'BB' J=9.0 |
| H ₄ ' | 7.39 (dt) J=2.1, 6.3 | 7.41 (dt) J=2.0; 6.4 | 7.40 (dt) J=1.8; 6.5 | ----- | ----- | ----- |
| H ₅ ' | 7.39 (dt) J= 2.1; 6.3 | 7.39 (dt) J=2.1; 6.3 | 7.39 (dt) J=2.0; 6.4 | 7.42 AA'BB' J=8.4 | 7.39 AA'BB' J=8.4 | 7.41 AA'BB' J=9.0 |
| H ₆ ' | 7.52 (dd) J=2.1; 7.4 | 7.59 (dd) J=2.4; 7.9 | 7.59 (dd) J= 2.4; 7.7 | 7.51 AA'BB' J=9.0 | 7.56 AA'BB' J=8.4 | 7.56 AA'BB' J=8.4 |
| N-H | 9.70 (s) | ----- | ----- | 10.59 (s) | ----- | ----- |
| N-CH ₃ | ----- | 3.43 (s) | ----- | ----- | 3.39 (s) | ----- |
| N-CH ₂ -CH ₃ | ----- | ----- | 4.28 (q) 3.76 (q) | ----- | ----- | 4.26 (q) 3.71 (q) |
| N-CH ₂ -CH ₃ | ----- | ----- | 1.21 (l) | ----- | ----- | 1.13 (t) |

^a Espectros a 300MHz

^b Los valores de las constantes de acoplamiento, (J) estan dados en Hz.

Tabla 3 (continuación). Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN¹H de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona^a.



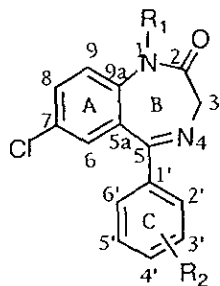
IV

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

^a Espectros a 300MHz

^b Los valores de las constantes de acoplamiento. (J) estan dados en Hz

Tabla 3 (continuación). Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN¹H de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona^a.



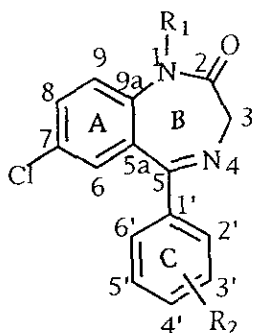
IV

| δ (ppm) | | | |
|------------------------------------|---|---|---|
| R ₁ | - H | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| R ₂ | p - F | | |
| H ₃ | 4.31 (s) | 4.67 (d) 3.76 (d) | 4.79 (d) 3.74 (d) |
| H ₆ (d) | 7.29 J= 2.4 ^b | 7.23 J= 2.4 | 7.26 J= 2.4 |
| H ₈ (d,d) | 7.46 J= 2.4; 8.7 | 7.60 J= 2.7; 8.8 | 7.52 J= 2.4; 8.7 |
| H ₉ (d) | 7.17 J=8.7 | 7.48 J=8.7 | 7.37 J=9.0 |
| H ₂ ' | 7.54, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F2} = 5.4 | 7.62, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F2} = 5.4 | 7.60, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F2} = 5.4 |
| H ₃ ' | 7.09, AA'BB' J _{H-H} = 8.7 J _{H-F1} = 9.6 | 7.17, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F1} = 9.6 | 7.11, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F1} = 9.3 |
| H ₄ ' | ----- | ----- | ----- |
| H ₅ ' | 7.09, AA'BB' J _{H-H} = 8.7 J _{H-F1} = 9.6 | 7.17, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F1} = 9.6 | 7.11, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F1} = 9.3 |
| H ₆ ' | 7.54, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F2} = 5.4 | 7.62, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F2} = 5.4 | 7.60, AA'BB' J _{H-H} = 9.0 J _{H-F2} = 5.4 |
| N-H | 9.90 (s) | ----- | ----- |
| N-CH ₃ | ----- | 3.36 (s) | ----- |
| N-CH ₂ -CH ₃ | ----- | ----- | 4.26 (q) 3.71 (q) |
| N-CH ₂ -CH ₃ | ----- | ----- | 1.13 (t) |

^a Espectros a 300MHz

^b Los valores de las constantes de acoplamiento, (J) estan dados en Hz.

Tabla 4. Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN¹³C de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona^c.

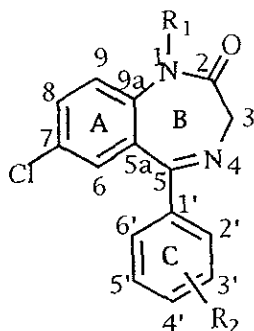


IV

| δ (ppm) | | | | | | |
|-----------------------------------|-------|------------------|----------------------------------|-------|------------------|----------------------------------|
| R ₁ | -H | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | -H | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| R ₂ | 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 ₃ | ----- | 34.8 | ----- | ----- | 34.8 | ----- |
| NCH ₂ -CH ₃ | ----- | ----- | 42.2 | ----- | ----- | 42.3 |
| NCH ₂ CH ₃ | ----- | ----- | 13.7 | ----- | ----- | 13.4 |

^c Espectros a 75 MHz

Tabla 4 (continuación). Desplazamientos químicos (en ppm) de RMN¹³C de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona



IV

| δ (ppm) | | | | | | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| R ₁ | -H | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ | -H | -CH ₃ | -CH ₂ CH ₃ |
| R ₂ | 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) ² J _{C-F} =12.1 ^d | 126.6 (d) ² J _{C-F} =12.1 | 126.7 (d) ² J _{C-F} =12.1 | 134.9 (d) ⁴ J _{C-F} =3.3 | 133.9 (d) ⁴ J _{C-F} =3.3 | 134.5 (d) ⁴ J _{C-F} =3.3 |
| C2' | 160.4 (d) ¹ J _{C-F} =252.0 | 160.4 (d) ¹ J _{C-F} =251.9 | 160.5 (d) ¹ J _{C-F} =251.8 | 131.6 (d) ³ J _{C-F} =8.8 | 131.0 (d) ³ J _{C-F} =8.7 | 131.3 (d) ³ J _{C-F} =7.7 |
| C3' | 116.3 (d) ² J _{C-F} =20.5 | 116.2 (d) ² J _{C-F} =22.0 | 116.2 (d) ² J _{C-F} =21.9 | 115.4 (d) ² J _{C-F} =22.0 | 114.8 (d) ² J _{C-F} =22.0 | 115.5 (d) ² J _{C-F} =21.9 |
| C4' | 132.2 (d) ³ J _{C-F} =8.7 | 132.4 (d) ³ J _{C-F} =7.7 | 132.3 (d) ³ J _{C-F} =8.7 | 164.3 (d) ¹ J _{C-F} =250.0 | 163.4 (d) ¹ J _{C-F} =249.0 | 166.4 (d) ¹ J _{C-F} =250.0 |
| C5' | 124.4 (d) ⁴ J _{C-F} =3.3 | 124.5 (d) ⁴ J _{C-F} =3.2 | 124.5 (d) ⁴ J _{C-F} =4.3 | 115.4 (d) ² J _{C-F} =22.0 | 114.8 (d) ² J _{C-F} =22.0 | 115.5 (d) ² J _{C-F} =21.9 |
| C6' | 131.4 (d) ³ J _{C-F} =2.2 | 131.2 (d) ³ J _{C-F} =2.2 | 128.2 (d) ³ J _{C-F} =2.2 | 131.6 (d) ³ J _{C-F} =8.8 | 131.0 (d) ³ J _{C-F} =8.7 | 131.3 (d) ³ J _{C-F} =7.7 |
| N-CH ₃ | ----- | 34.9 | ----- | ----- | 34.1 | ----- |
| NCH ₂ CH ₃ | ----- | ----- | 42.1 | ----- | ----- | 42.2 |
| NCH ₂ CH ₃ | ----- | ----- | 13.0 | ----- | ----- | 13.4 |

^d 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 R₂ está en posición "orto" en el anillo "C" en la mayoría de los productos finales su ion molecular corresponde al Pico Base.

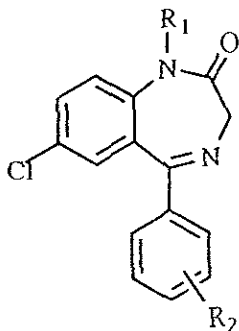
En cambio, cuando R₂ se encuentra en posición "para" en el anillo "C" en la mayoría de los compuestos finales el Pico Base corresponde al ion de m/z [M-28]⁺.

Como puede observarse en la Tabla 5, los fragmentos más importantes son a m/z: M⁺, [M-1]⁺, [M-28]⁺, [M-29]⁺, [M-R₂]⁺, [M-(28+R₂)]⁺, [M-(28+R₁)]⁺, [M-63]⁺, 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-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

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

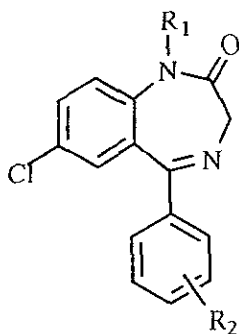
Tabla 5. Abundancia relativa de los fragmentos más importantes de masas de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV).



IV

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

Tabla 5 (continuación). Abundancia relativa de los fragmentos más importantes de masas de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona (IV).



IV

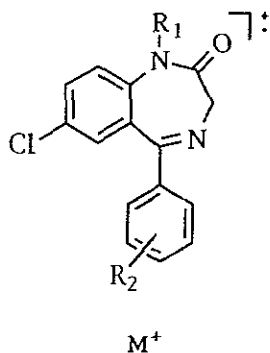
| | % | | | | | | |
|-----|---------------------------------------|-----|-----------------|---------------------------------|-----|-----------------|---------------------------------|
| | R ₁ | H | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | H | CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| | R ₂ | o-F | o-F | o-F | p-F | p-F | p-F |
| m/z | M ⁺ | 100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

Mecanismos de Fragmentación

Para proponer el patrón y los mecanismos de fragmentación de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona se utilizaron las técnicas de Alta Resolución y de Disociación Inducida por Colisión (CID).

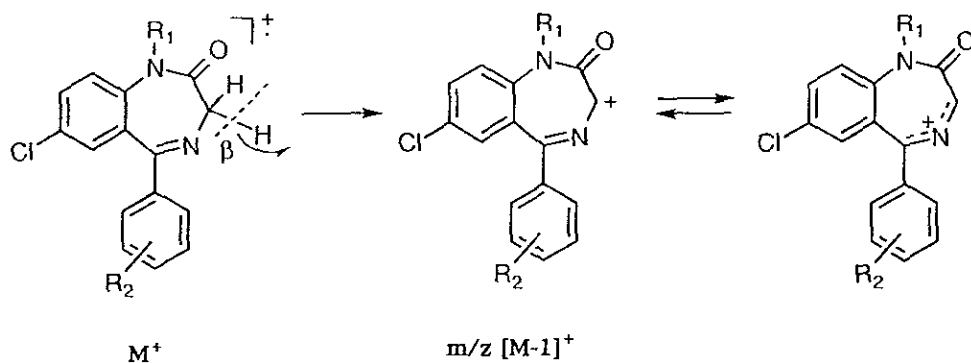
1.- Ion Molecular.

El Ion Molecular M⁺, es el pico base en la mayoría de los derivados 1-R₁-5-[(o-; p-R₂)-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]⁺ cuando R₂ = -Cl.



2.- Obtención del ion de m/z [M-1]⁺.

A partir del Ion Molecular (M)⁺, 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]⁺, proponiéndose el mecanismo de fragmentación en el Esquema No. 1.

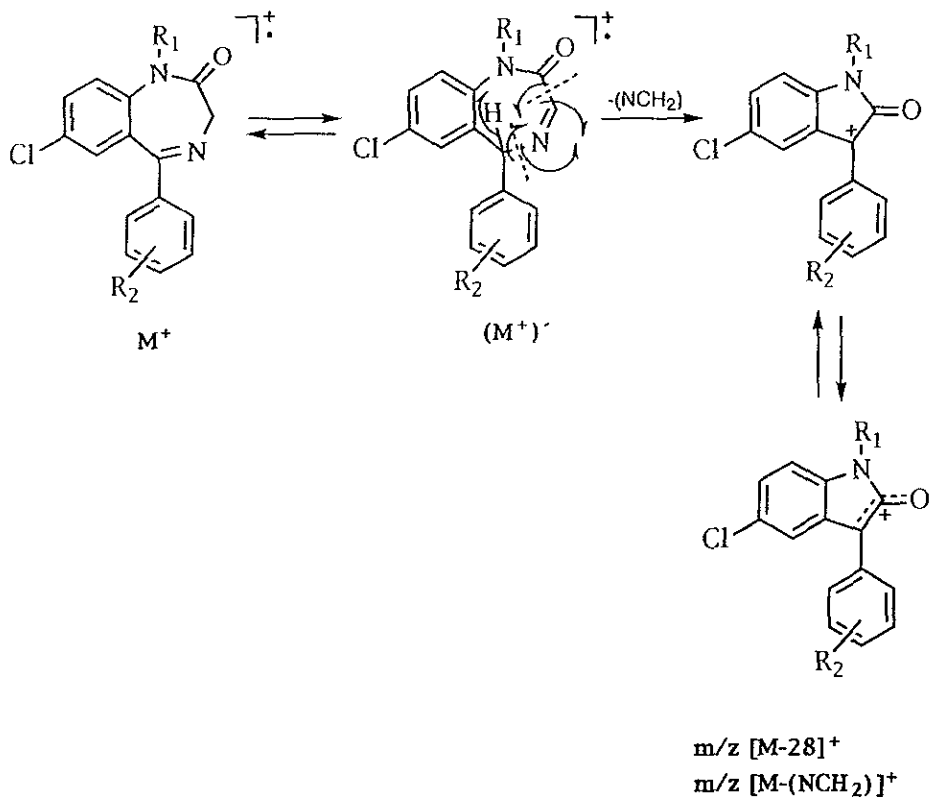


Esquema No. 1

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

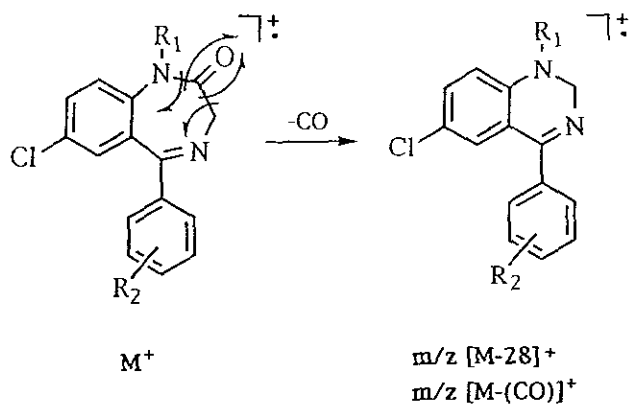
La obtención del ion de $m/z [M-28]^+$ se lleva cabo por dos rutas:

Ruta a) A partir de Ion Molecular (M)⁺ 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.

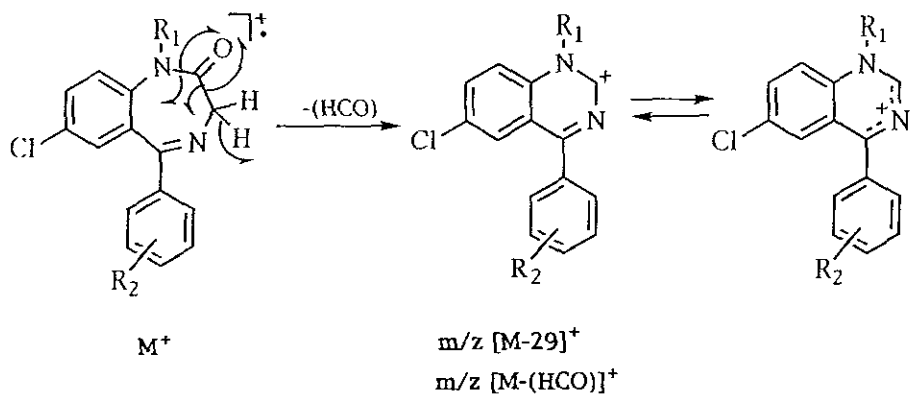


Esquema No. 2b

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

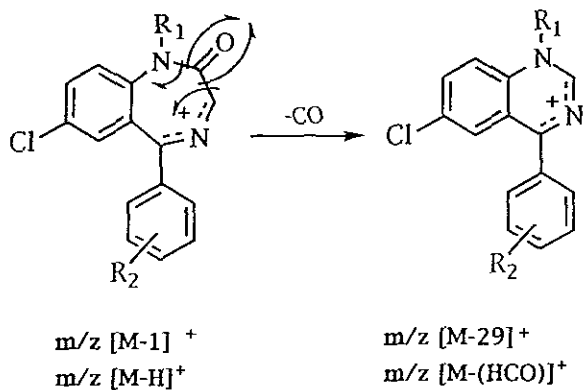
La formación del ion de $m/z [M-29]^+$, $[M-(CHO)]^+$, se verifica a través de dos rutas:

Ruta a) A partir del Ión Molecular (M)⁺ 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

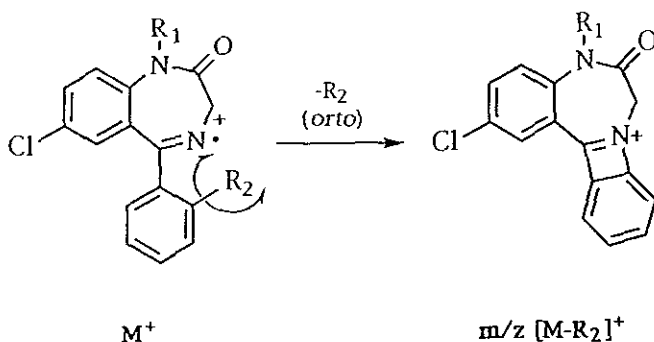
Ruta b) A partir del ion de $m/z [M-1]^+$, se lleva a cabo la pérdida de C=O por rupturas "α" al carbonilo, volviendo a ciclar la molécula para dar el ion de $m/z [M-29]^+$, verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 3b.



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.

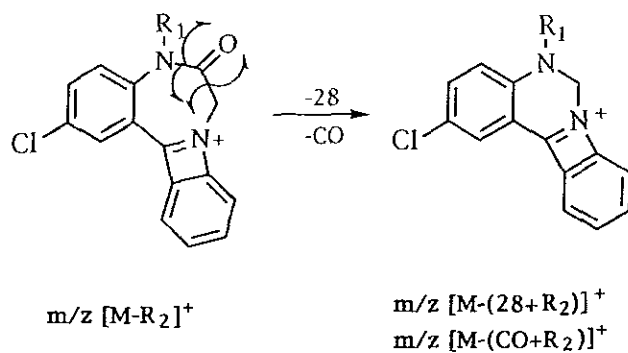


Esquema No. 4

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

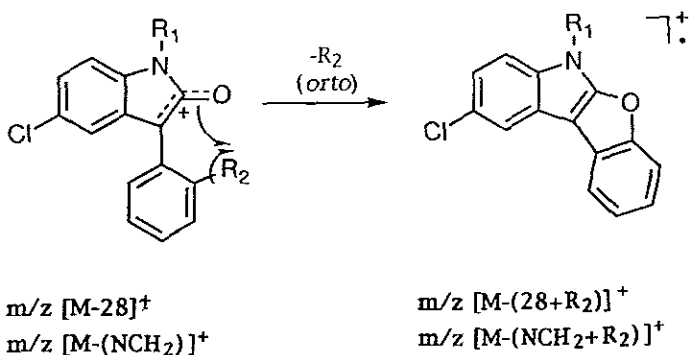
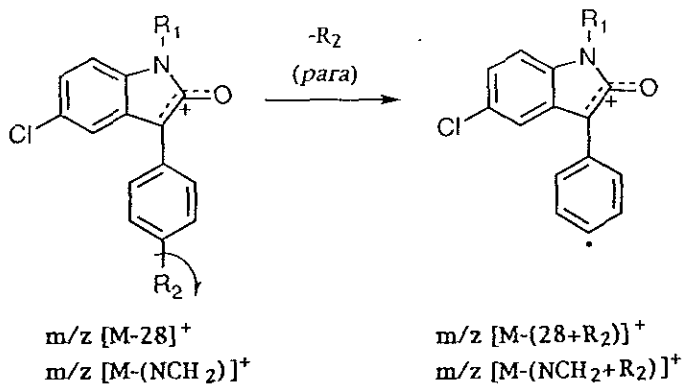
La obtención del ion de m/z $[M-(28+R_2)]^+$, se lleva a cabo a través de dos rutas:

Ruta a) A partir del ion de m/z $[M-R_2]^+$, se puede verificar la pérdida de CO por rupturas " α " 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.



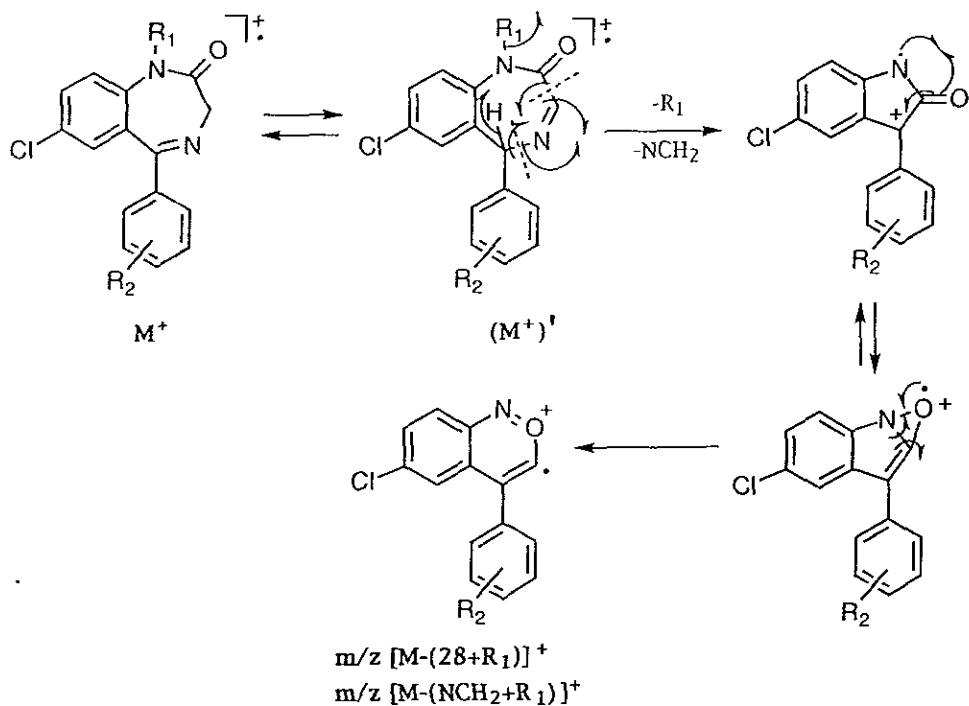
Esquema No. 5b

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:

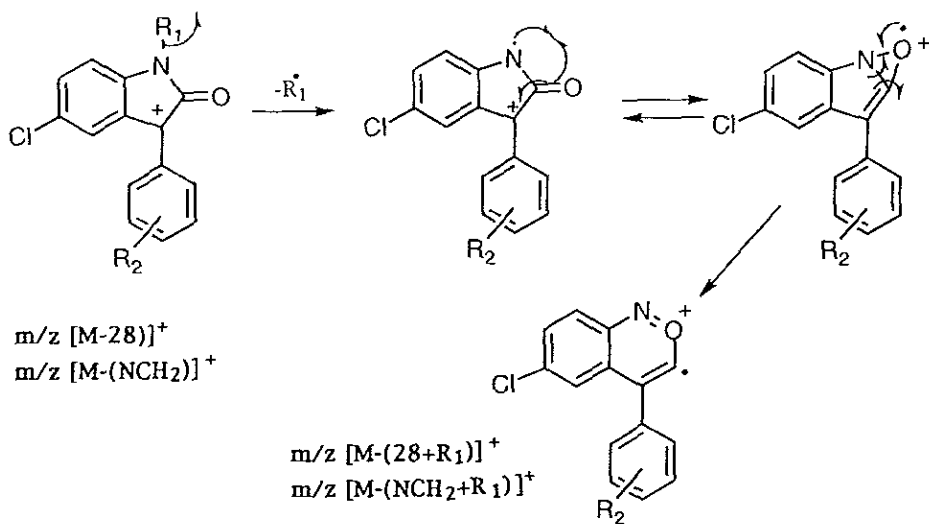
Ruta a) A partir del Ion Molecular (M^+) se pasa por un rearrreglo a la forma $(M^+)^1$ y por ruptura homolítica de los enlaces C3-N, y C5-N verificándose las pérdidas simultáneas NCH_2 y R_1 volviéndose a ciclar la

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.



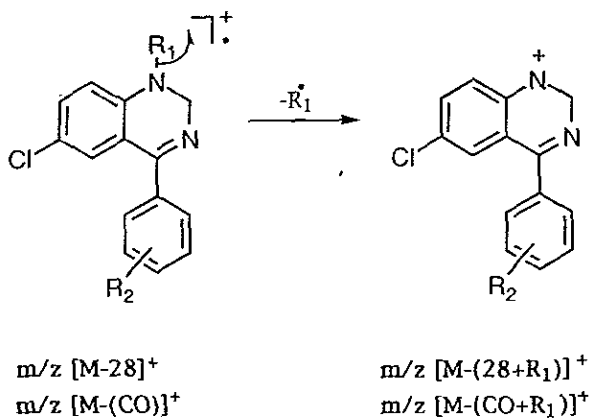
Esquema No. 6a

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.

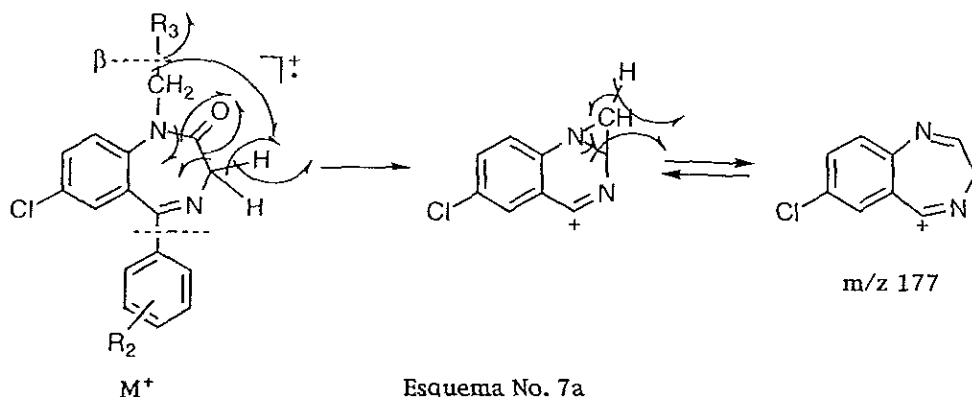


Esquema No. 6c

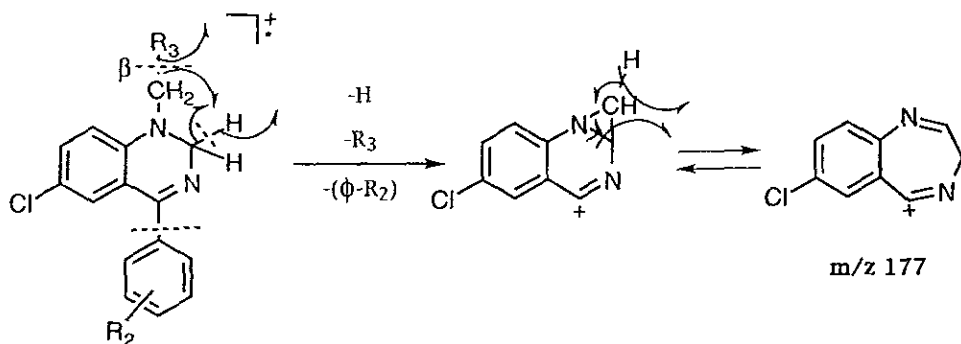
8.- Formación del ion de m/z 177.

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 " α " al grupo carbonilo, se elimina CO; verificándose simultáneamente la eliminación de parte del sustituyente R_1 por una ruptura " β " 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 " β " 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.



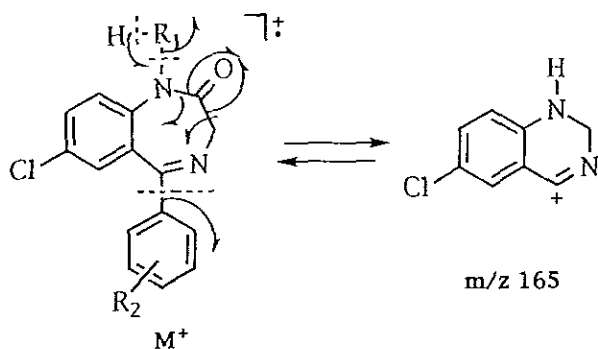
$m/z [M-28]^+$
 $m/z [M-(CO)]^+$

Esquema No. 7b

9.- Obtención del ion de m/z 165.

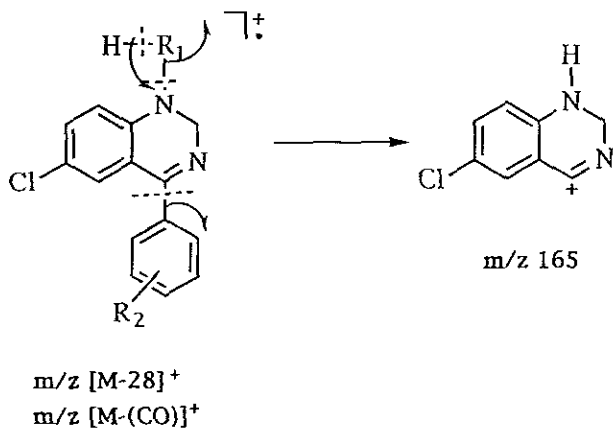
La obtención del ion de m/z 165 se lleva a cabo por dos rutas:

Ruta a) A partir del Ion Molecular (M^+) se lleva a cabo la pérdida de $C=O$ por ruptura " α " 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

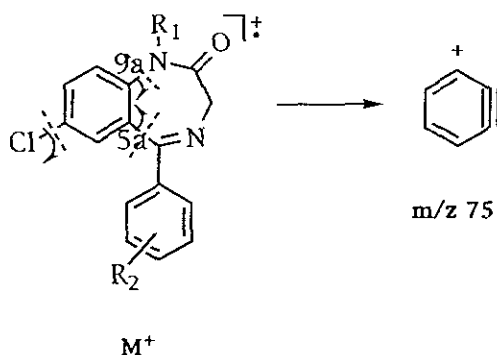
Ruta b) A partir del ion de m/z $[M-28]^+$ se verifica la pérdida del sustituyente R_1 con transposición de un hidrógeno al N_1 de la molécula; así como la pérdida del grupo R_2 -fenilo por ruptura homolítica para dar origen al ion de m/z 165; verificándose el mecanismo de fragmentación propuesto en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



Esquema No. 8b

10.- Obtención del Ión de m/z 75.

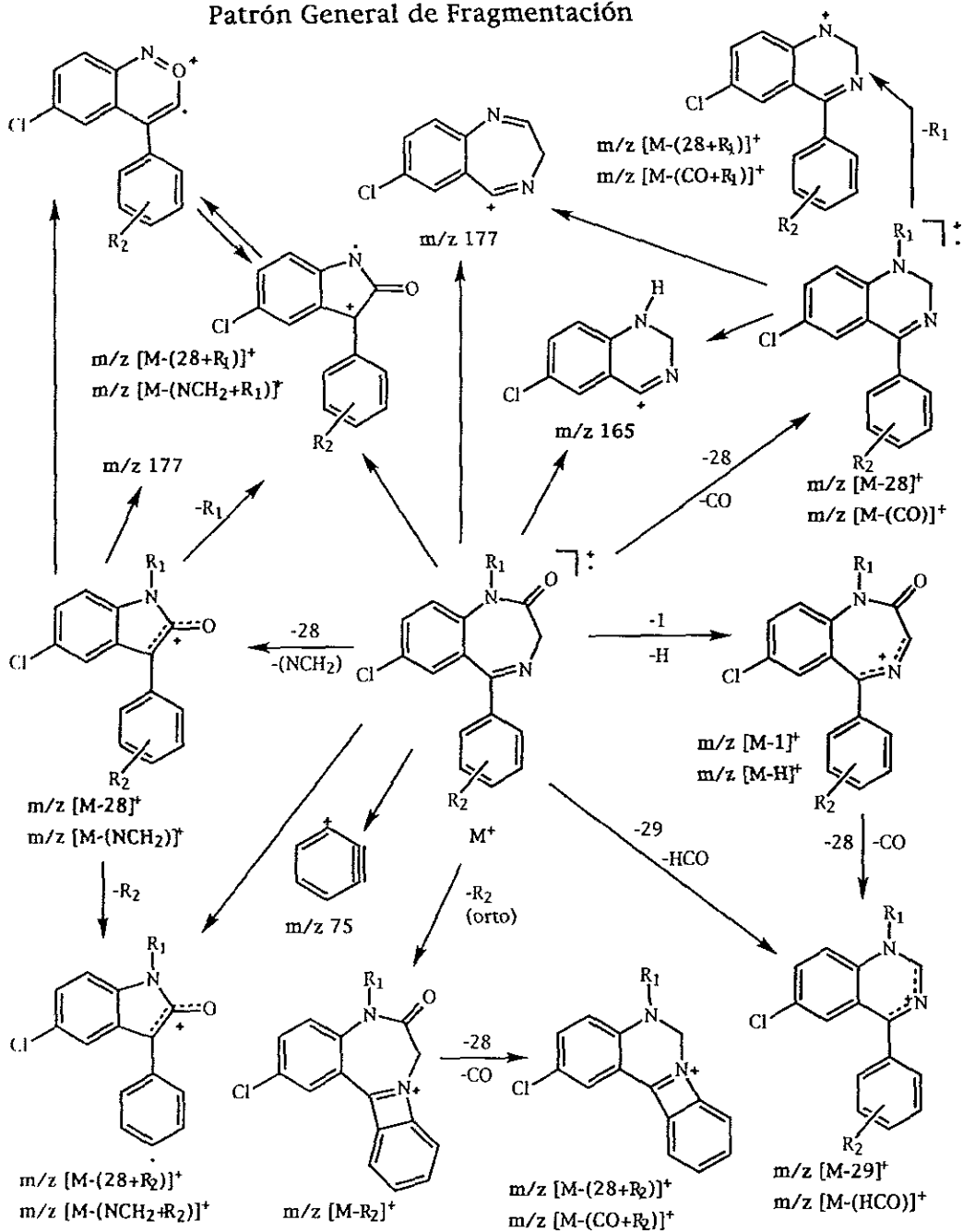
A partir del Ión Molecular (M^+) se puede verificar la pérdida del átomo de cloro de la posición 7 y además la ruptura homolítica entre los enlaces $C_{9a}-N_1$ y $C_{5a}-C_5$ para dar origen al catión bencino de m/z 75, llevándose a cabo el mecanismo de fragmentación propuesto en el Esquema No. 9.



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)

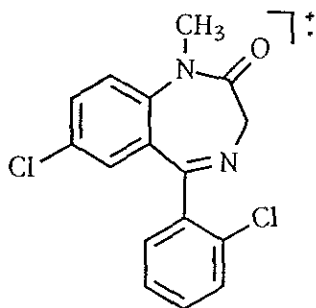
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

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⁺



| | |
|-------------------|--|
| Fórmula molecular | C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ 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)

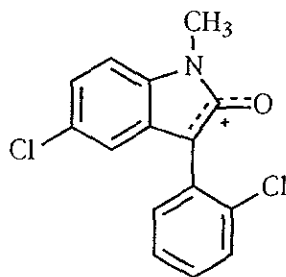
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

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]⁺; [M-(NCH₂)]⁺



| | |
|-------------------|--|
| Fórmula molecular | C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ 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)

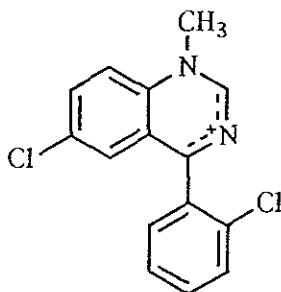
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

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]⁺; [M-(HCO)]⁺



| | |
|-------------------|--|
| Fórmula molecular | C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ |
| 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)

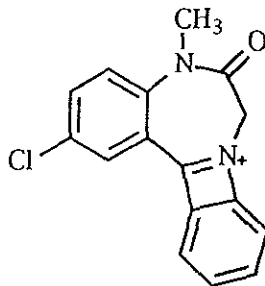
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

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-R₂]⁺



| | |
|-------------------|--|
| Fórmula molecular | C ₁₆ H ₁₂ ClN ₂ 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)

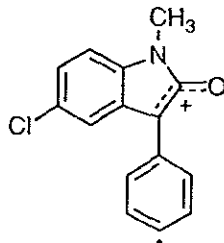
Elements : C 20/0, H 20/0, O 1/0, N 2/0, Cl 2/0

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 + R₂)⁺; [M-(NCH₂ + R₂)⁺



| | |
|-------------------|--------------------------------------|
| Fórmula molecular | C ₁₅ H ₁₀ 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-R₁-5-[(o-; p-R₂)-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 R₂ está en posición "orto" en la mayoría de los productos finales su ion molecular corresponde al Pico Base. En cambio cuando R₂ se encuentra en posición "para" en la mayoría de los compuestos finales el Pico Base corresponde al ion de m/z [M-28]⁺.
 - c) Los fragmentos más importantes en los espectros de masa de los nuevos derivados benzodiazepínicos son a m/z: M⁺, [M-1]⁺, [M-28]⁺, [M-29]⁺, [M-R₂]⁺, [M-(28+R₂)]⁺, [M-(28+R₁)]⁺, [M-63]⁺, m/z 177, 165 y 75.
- 4.- Se realizó el estudio completo por Resonancia Magnética Nuclear ¹H y ¹³C 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-R₁-5-[(o-; p-R₂)-fenil]-7-cloro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

Bibliografía

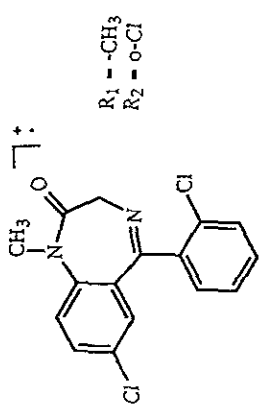
- 1 - L.S. Goodman, A. Gilman, "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Editorial Panamericana, 6a. ed., Buenos Aires (1982) p. 348.
- 2.- C. Smith, C. Reynord, "Farmacología", Editorial Médica Panamericana, 2a. ed., México. (1993) p. 275.
- 3.- Manuel Litter, Farmacología, Editorial El Ateneo, 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).

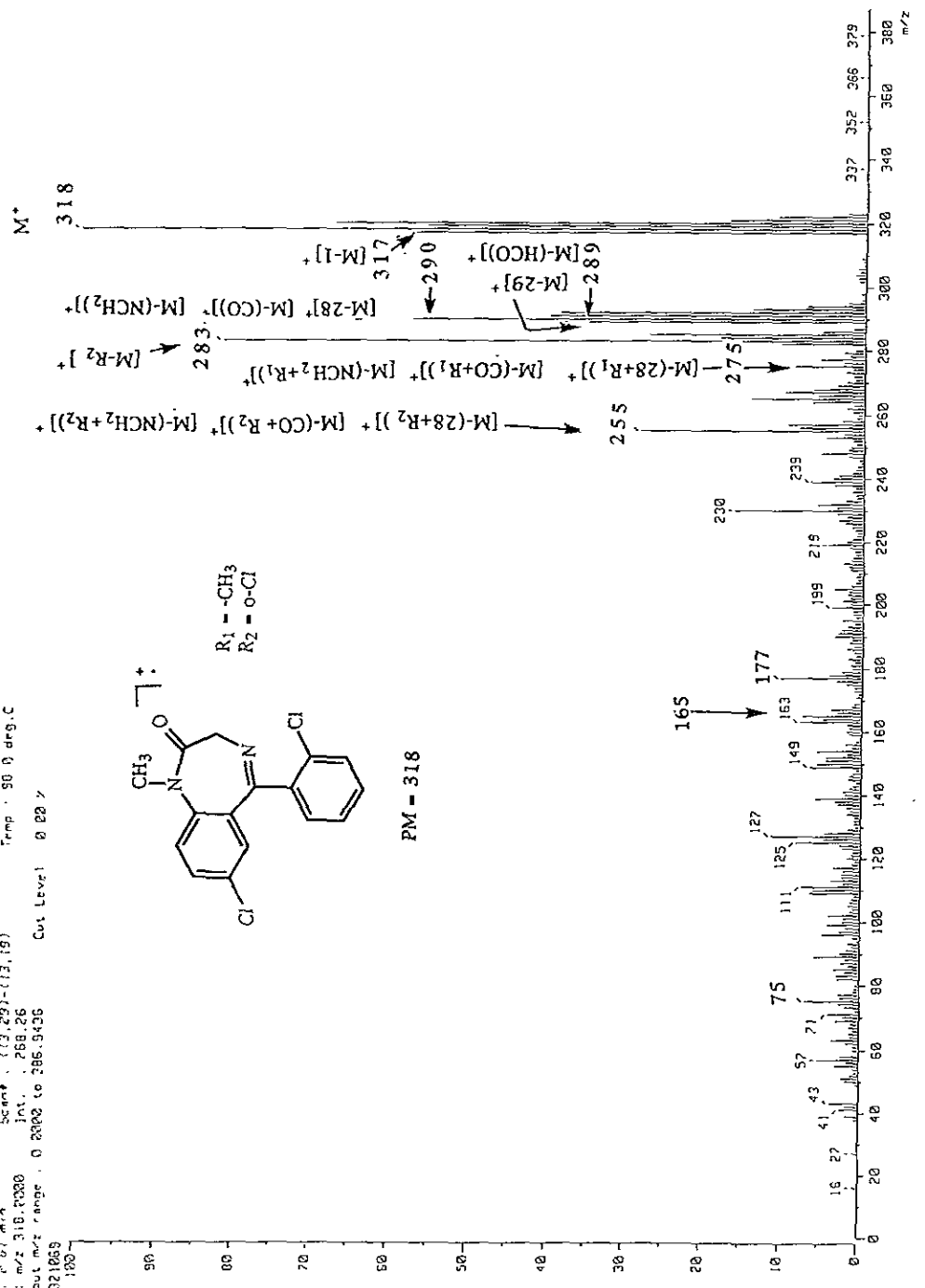


APPENDICE

Name: Spectrum 1
 Date: 20-Aug-98 13:27
 Sample: 15-16-92
 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

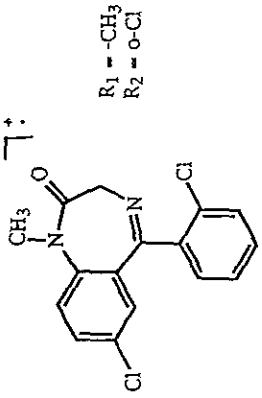


PM - 318

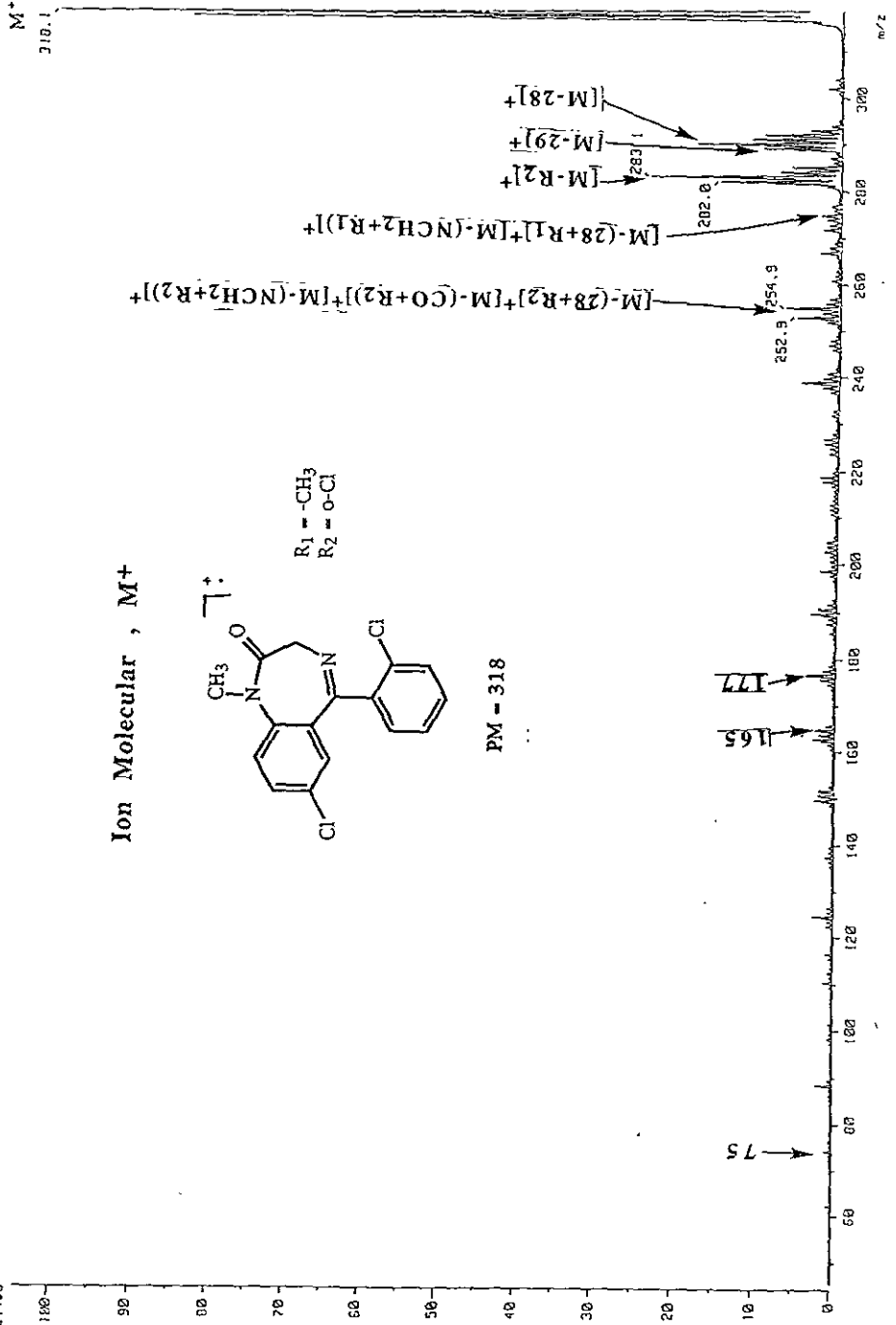


{ Max Spectrum }
 Date : 24-Aug-90 13:16
 Data : Dr-Cortés-Eduardo-050
 Sample : JE-IV-1-2
 Note :
 Inlet : Direct
 Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Product (m/z 317.00, 1st FFR, FC: 0.00kV)
 RT : 1.50 min Scan# : (11,10)
 BP : m/z 310.0072 Int. : 56.19
 Output m/z range : 45.4353 to 310.5204
 4821455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

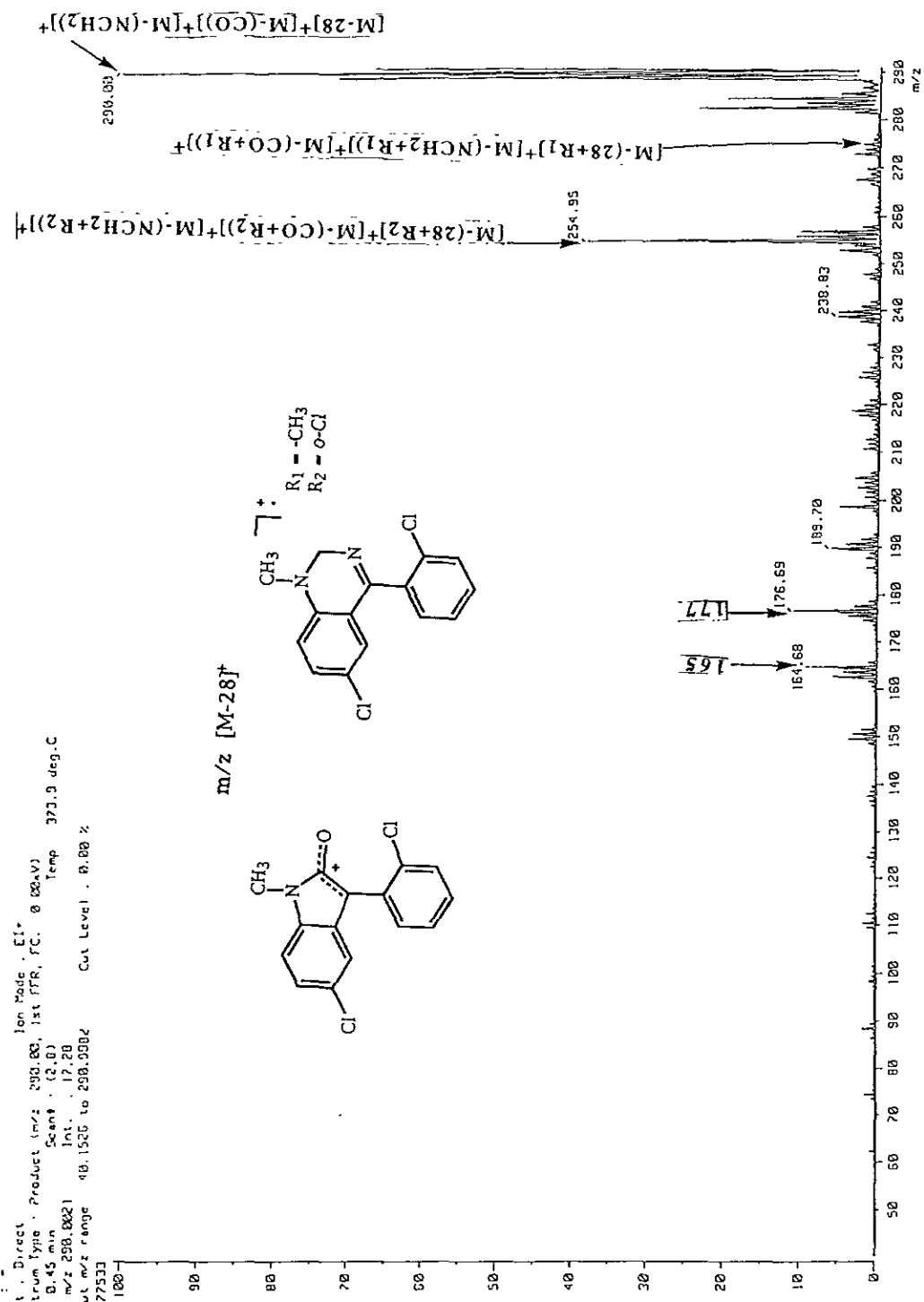
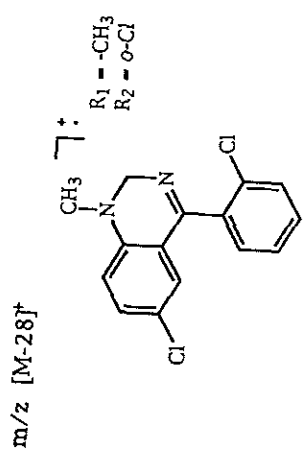
Ion Molecular, M+



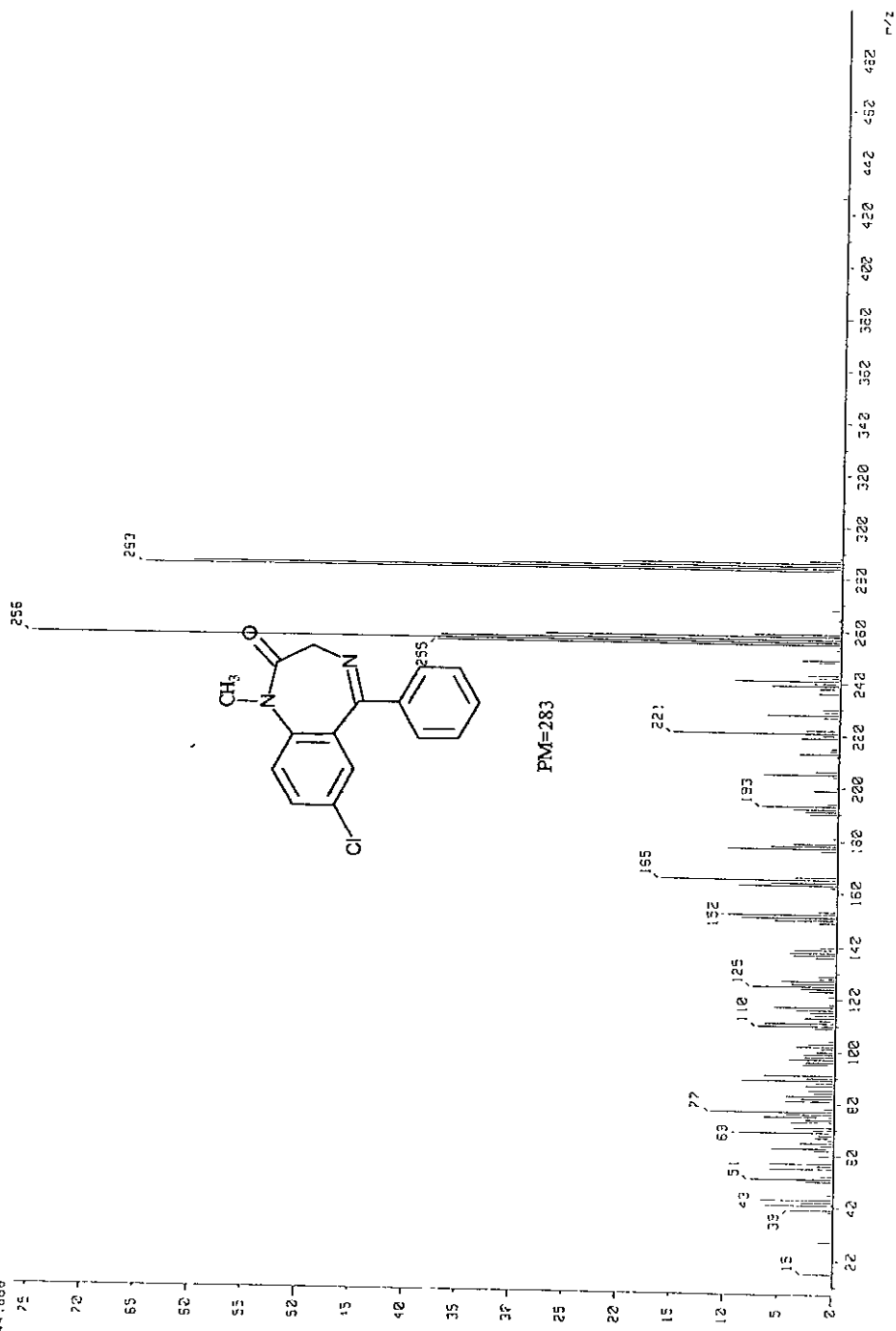
PM - 318



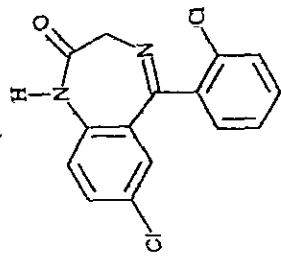
[Mass Spectrum]
 Date 24-Aug-93 12:33
 Data Dr-Cortes-Eduardo-V9
 Sample IC-14-12
 Note :
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum type : Product (m/z 290.00, 1st IFR, I.C. 0.00eV)
 RT 0.45 min Scans : (2.0)
 Temp 373.0 deg.C
 BP : m/z 290.0621 Int. : 17.20
 Output m/z range 40.1520 to 290.0504 Cut Level : 0.00 %
 1277533



Date: 20-Aug-2009 11:21
 File: 20090820090909.D
 Name: 20090820090909.D
 Inlet: 200
 Inlet Type: Split
 Inlet Temp: 210
 Carrier Gas: Helium
 Column: HP-5MS (60.00m)
 Length: 60.00m
 ID: 0.25mm
 Temp: 87.3 deg C
 BP: 1.12 min
 Scale: 16.701-169.893
 SP: 1.00000000
 Int: 551.44
 Output m/z range: 40-250
 Cut Level: 0.200
 44.856



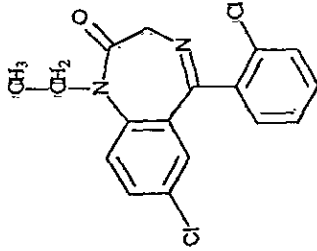
GC Mass Spectrometry
 Date : 18-Aug-99 12:55
 Sample: 10-2-1-5
 Note: --
 Inlet: Direct Ion Mode, EIC
 Spectrum Type: Normal Ion (M⁺-Linear)
 RT: 8.97 min Scan #: (21,43)-(24,38)
 BP: m/z 384.228 Int.: 371.55
 Output m/z range: 8.1888 to 323.4791
 3918570



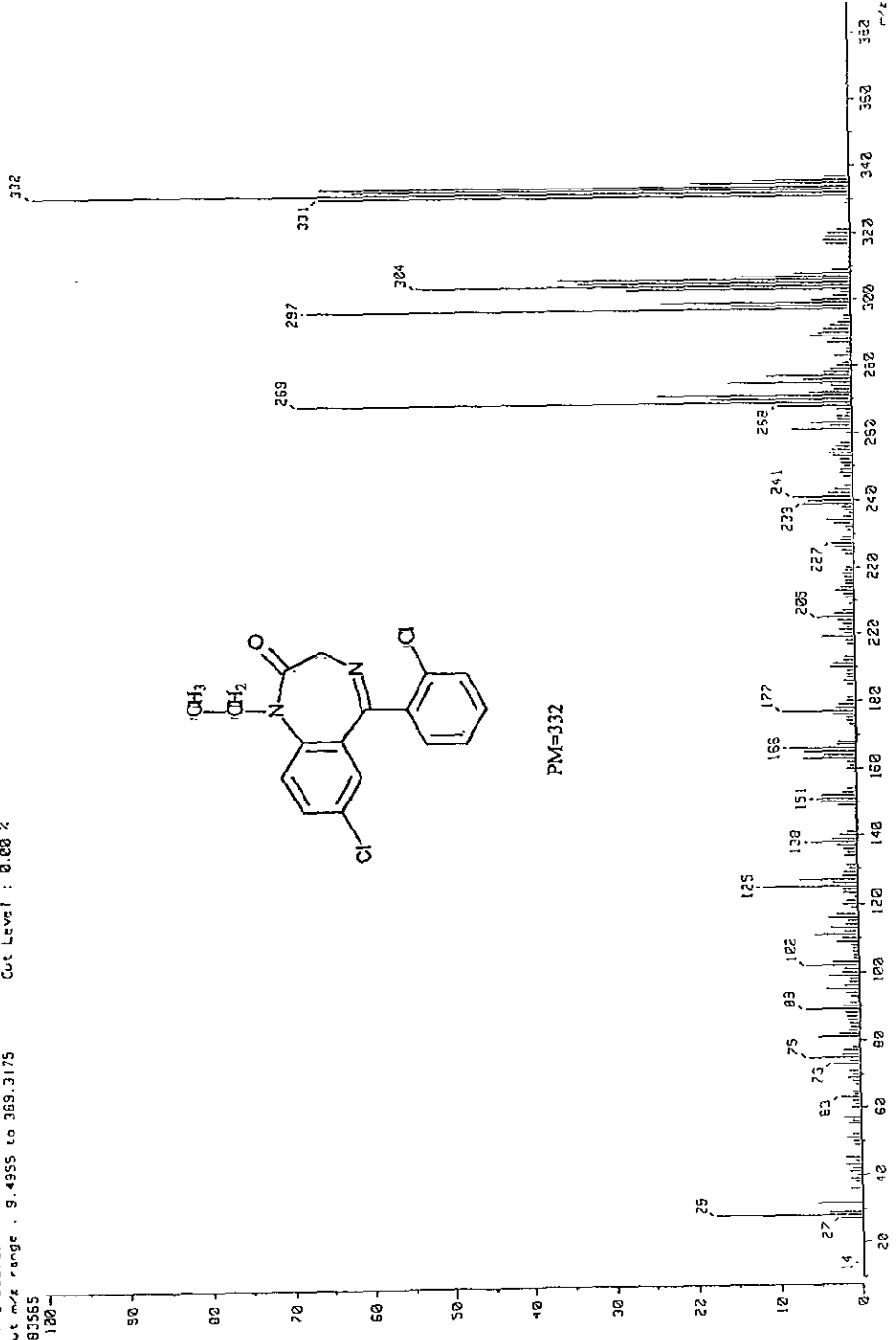
PM=304



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 332.0028 Int. : 178.60
 Output m/z range : 9.4955 to 369.3175
 Cut Level : 0.00 %
 1883565

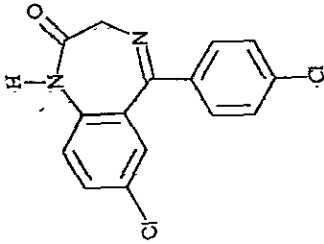


PM=332

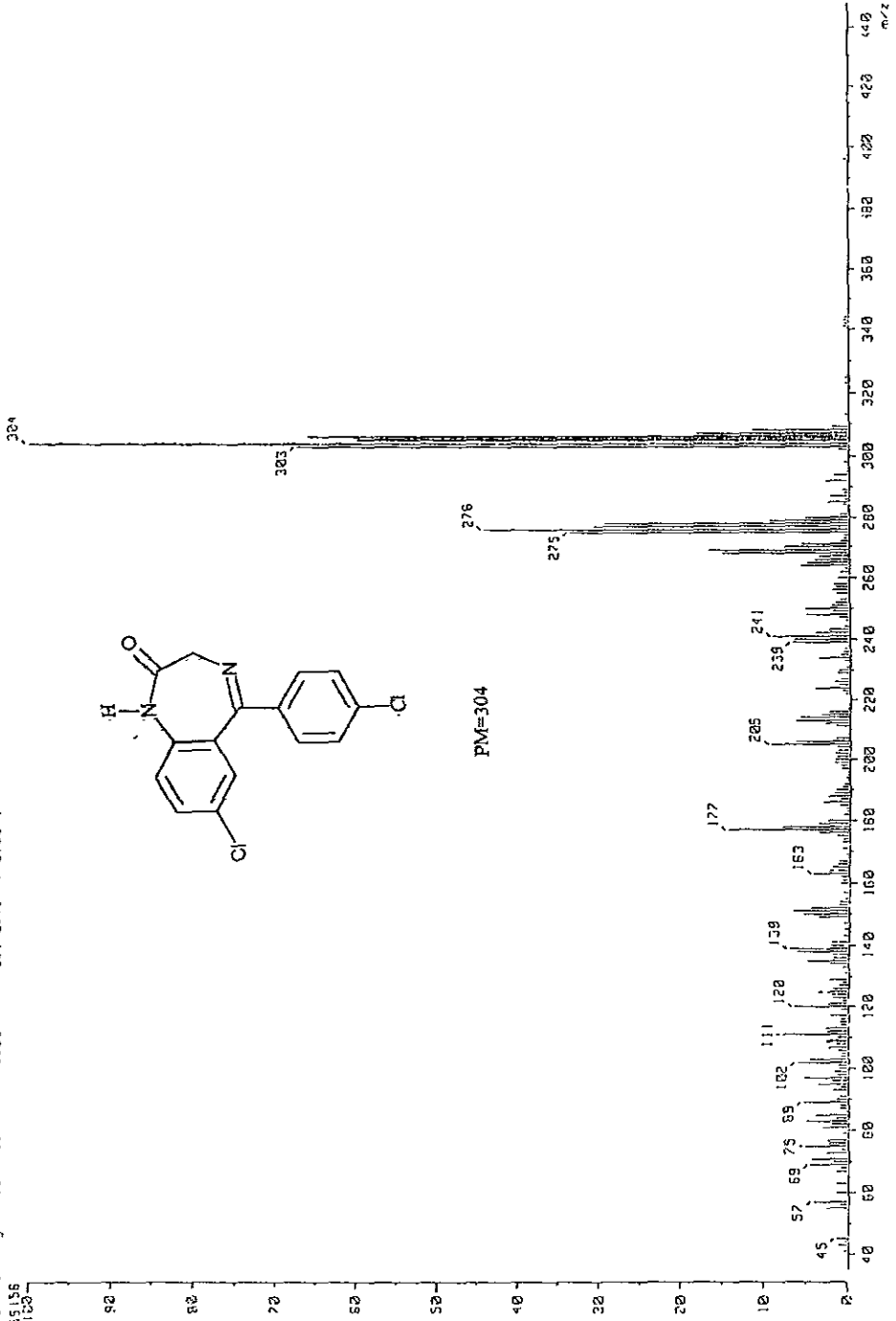


Mass Spectrum
 Date 15-May-84 09
 Name 20-1111
 Inlet Direct Ion Mode EIC

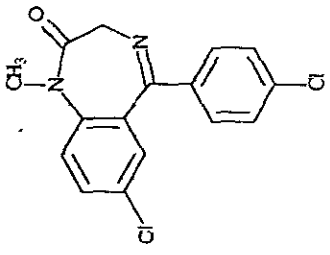
Spectrum Type Normal Ion (4° Linear)
 RT 1.28 min Scan# (28,42)
 EP +/- 304.0000 Int . 406.09
 Output m/z range 33.0000 to 427.2255
 Cut Level . 0.00 %



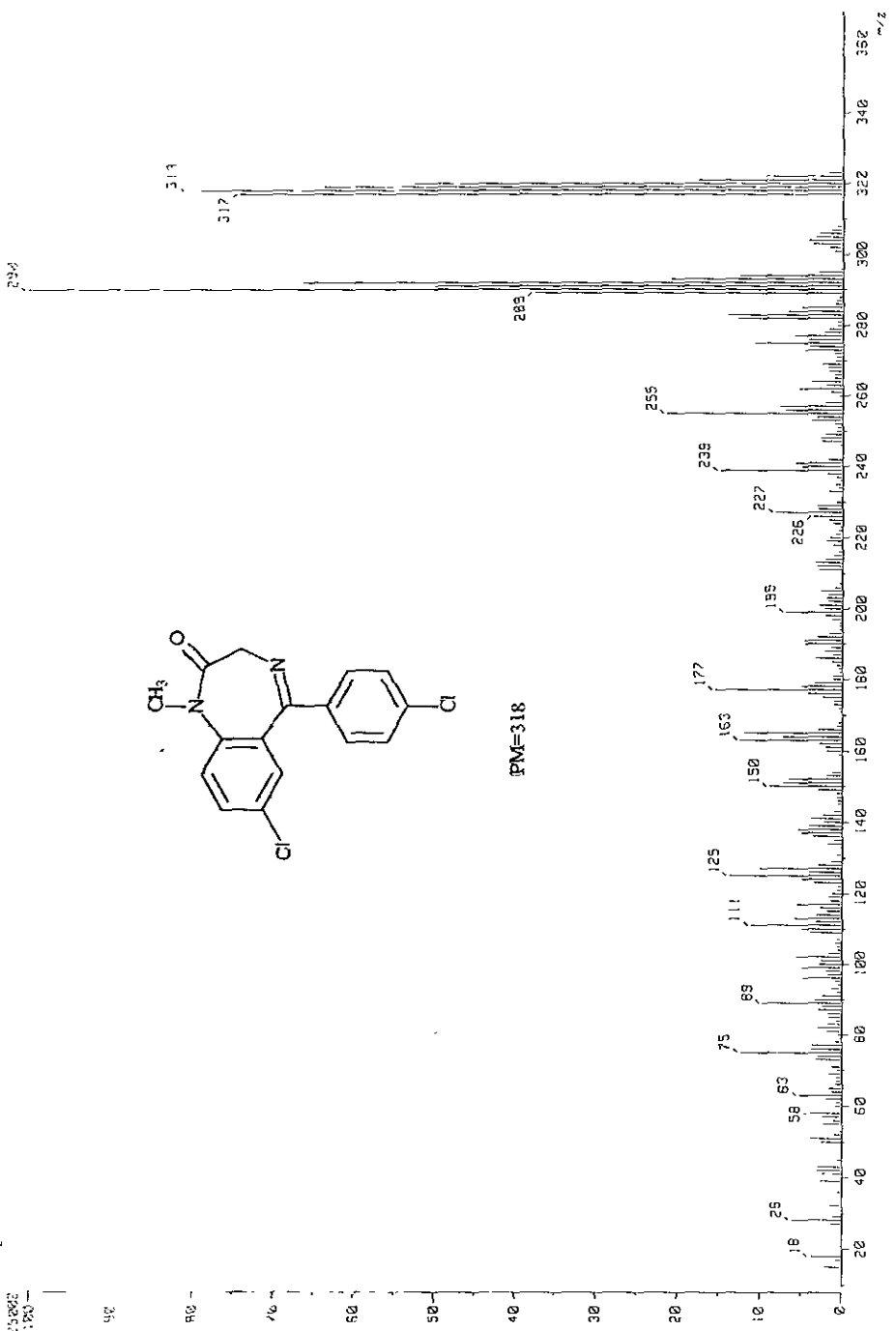
PMF=304



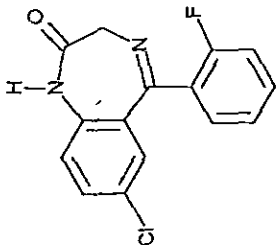
Mass Spectrum
 Date: 10/10/00
 Name:
 Inlet: Direct Ion Mode:
 Quantity: 2.00 µl
 Run Time: 2.50 min
 Ret. Time: 2.50 min
 Output m/z range: 45.00 to 340.00
 Scan Range: 45.00 to 340.00
 Temp: 92.2 deg C
 Cur Level: 0.00 k



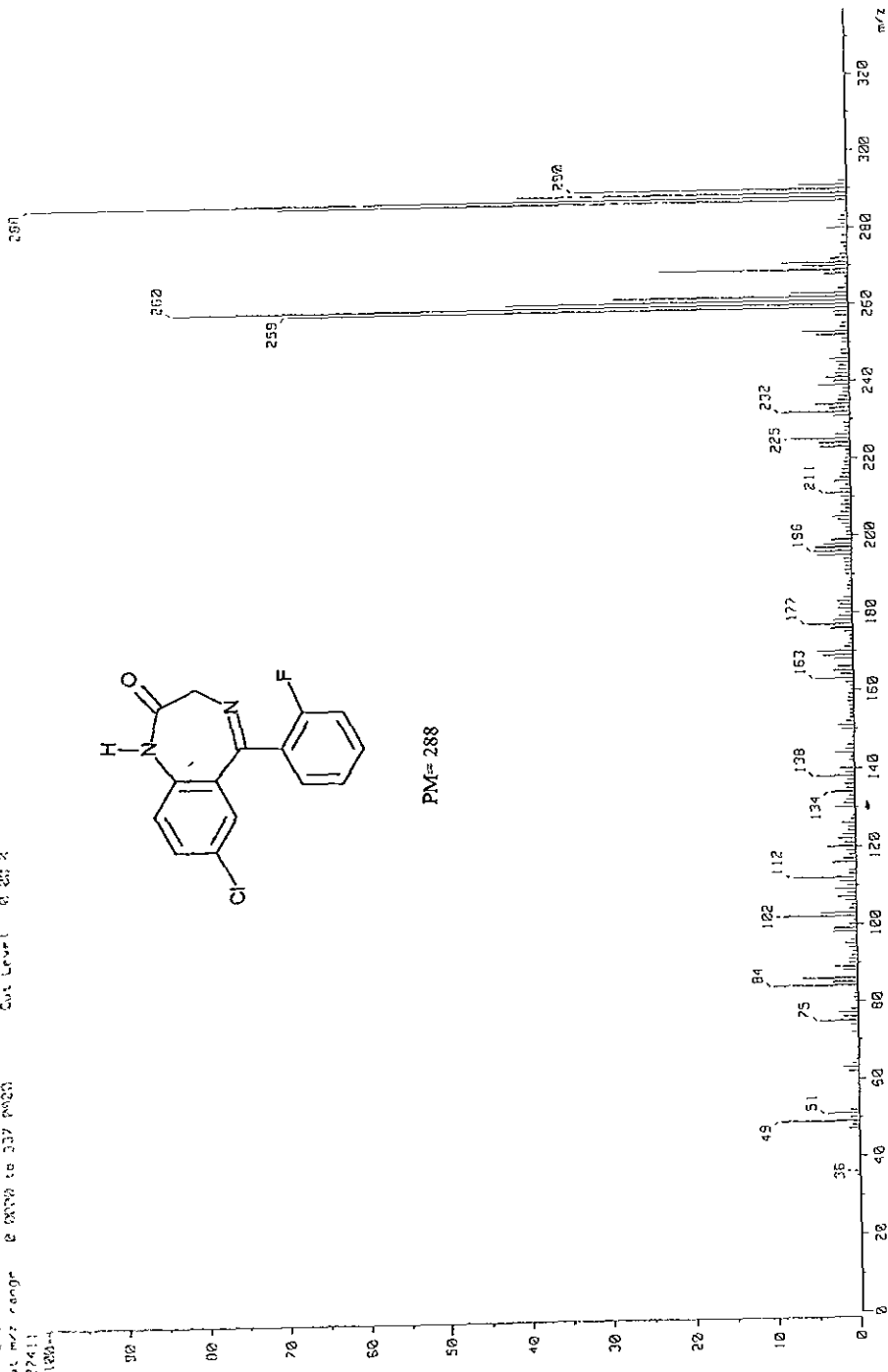
PM=318



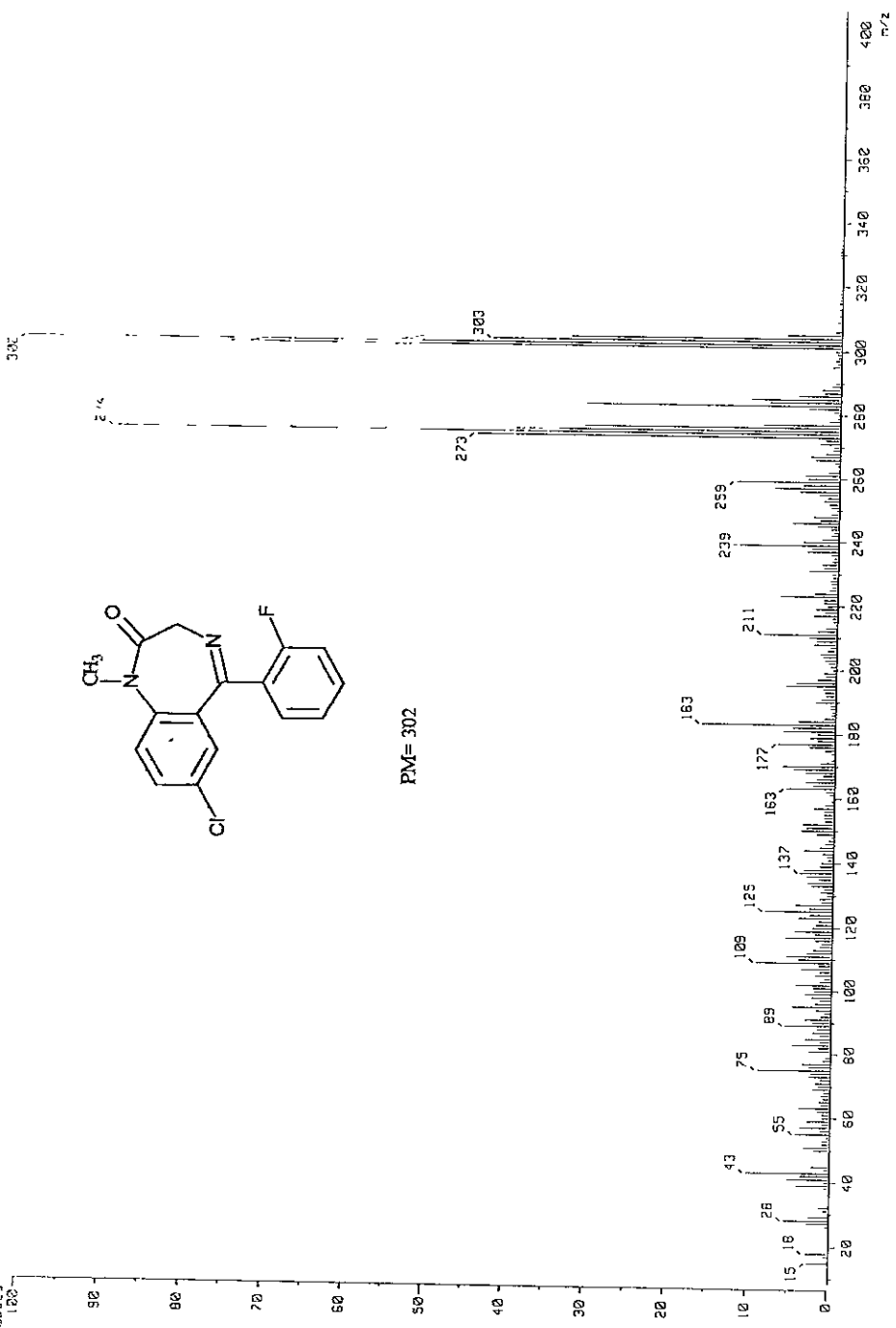
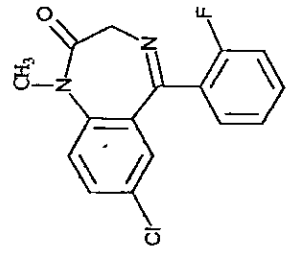
Method: Scan 1000000
 Date: 11/11/03
 Sample: 11E-41-2
 Note: 11/11/03
 Inlet: Direct
 Inlet Temp: 174.0 deg C
 Split Ratio: 100:1
 Scan Range: 100-400
 Scan Rate: 270.55
 BP: 280.000
 Output File: 11E-41-2.D
 Output Range: 0.000 to 0.000
 2527411



PM= 288

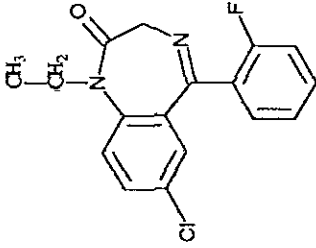


Date 07/07/05 9:20
 Sample 101-001
 Note
 Inlet Direct
 Scan# 1000
 Ret 2.74 min
 RT 2.74 min
 Scan# 1000
 Output m/z range 15-300
 483523
 Temp 75.0 deg C
 Cut level 0.80 V

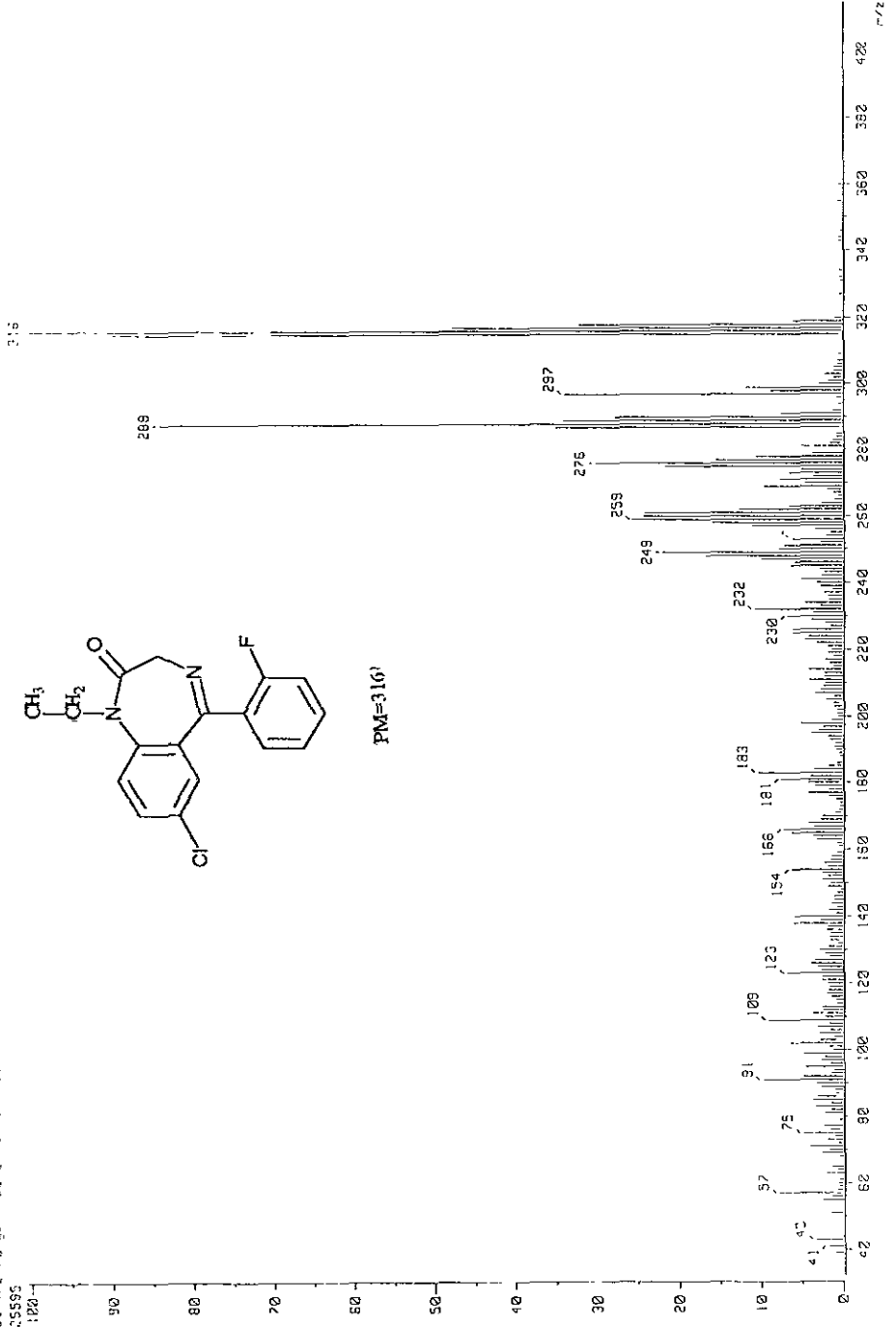


PM=302

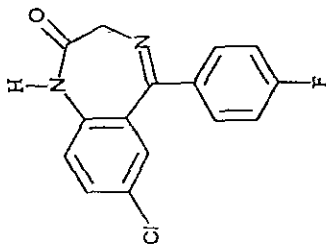
Mass Spectrometry
 Date: 10/20/2005
 Name: 10-20-05
 Inlet Direct Ion Mode E+
 Sample Name: 10-20-05
 Scan Range: 4179 to 4181
 Scan: 122.32 (21.25)
 Ret. Time: 3.18 (0.00) Int: 338.29
 Output: m/z range: 40 4179 to 4181.0303
 Cut Level: 0.02 %
 35055895



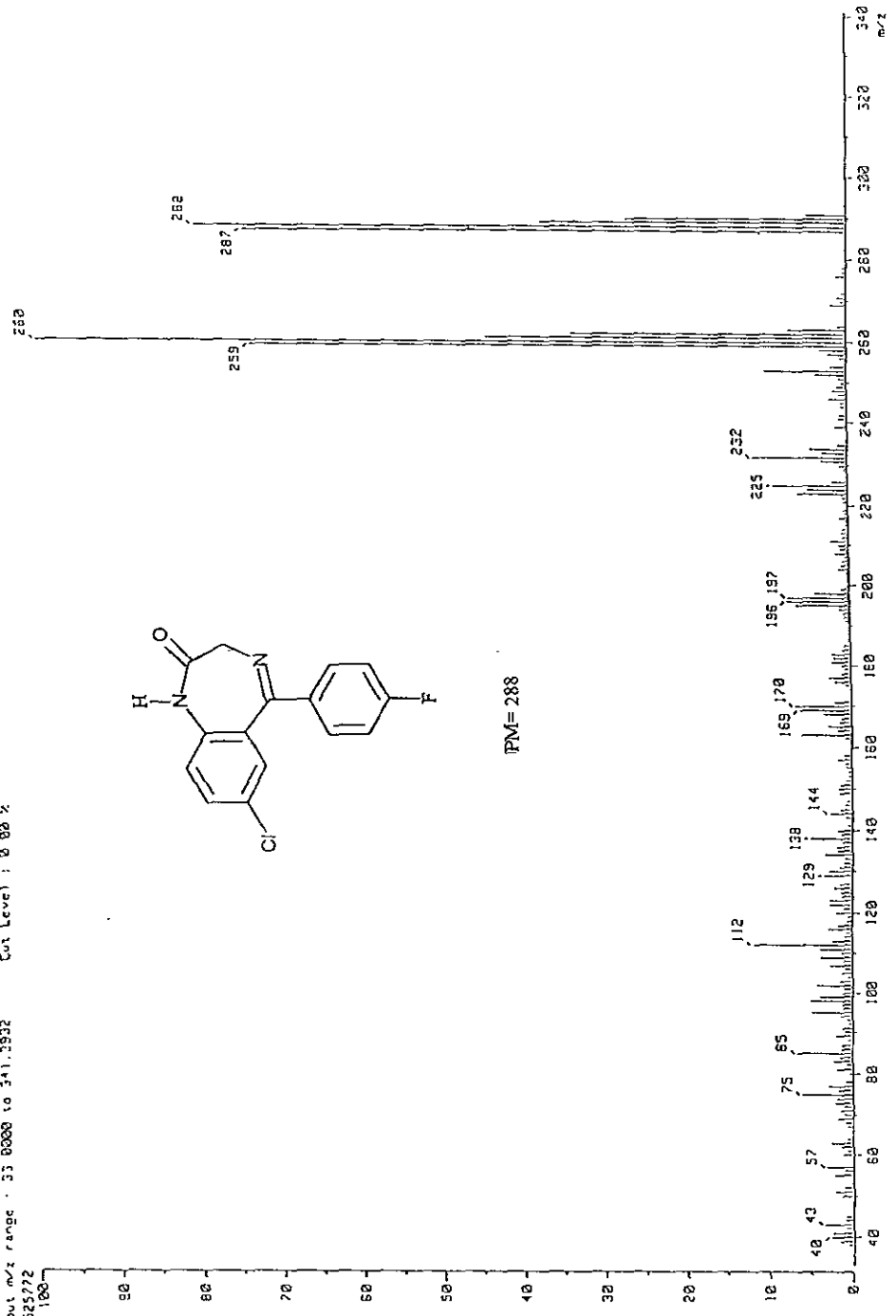
PM=316'



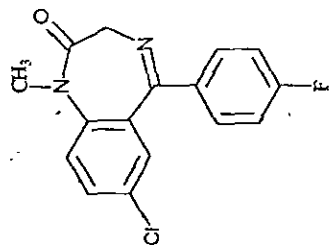
(Mass Spectrum) Date: 24-Jul-86 09:03
 File: D:\Cortes-Estrada\26
 Sample: R3-111-3
 Note: -
 Inlet: Direct Ion Mode: C1+
 Spectrum Type: Normal Ion (4+Linear) *
 RT: 1.10 min Scan: (291.54)
 Sp. M/Z: 268.0000 Int: 525.46
 Output M/Z range: 33 0000 to 341.3932
 5595272 Cut Level: 0.00 %



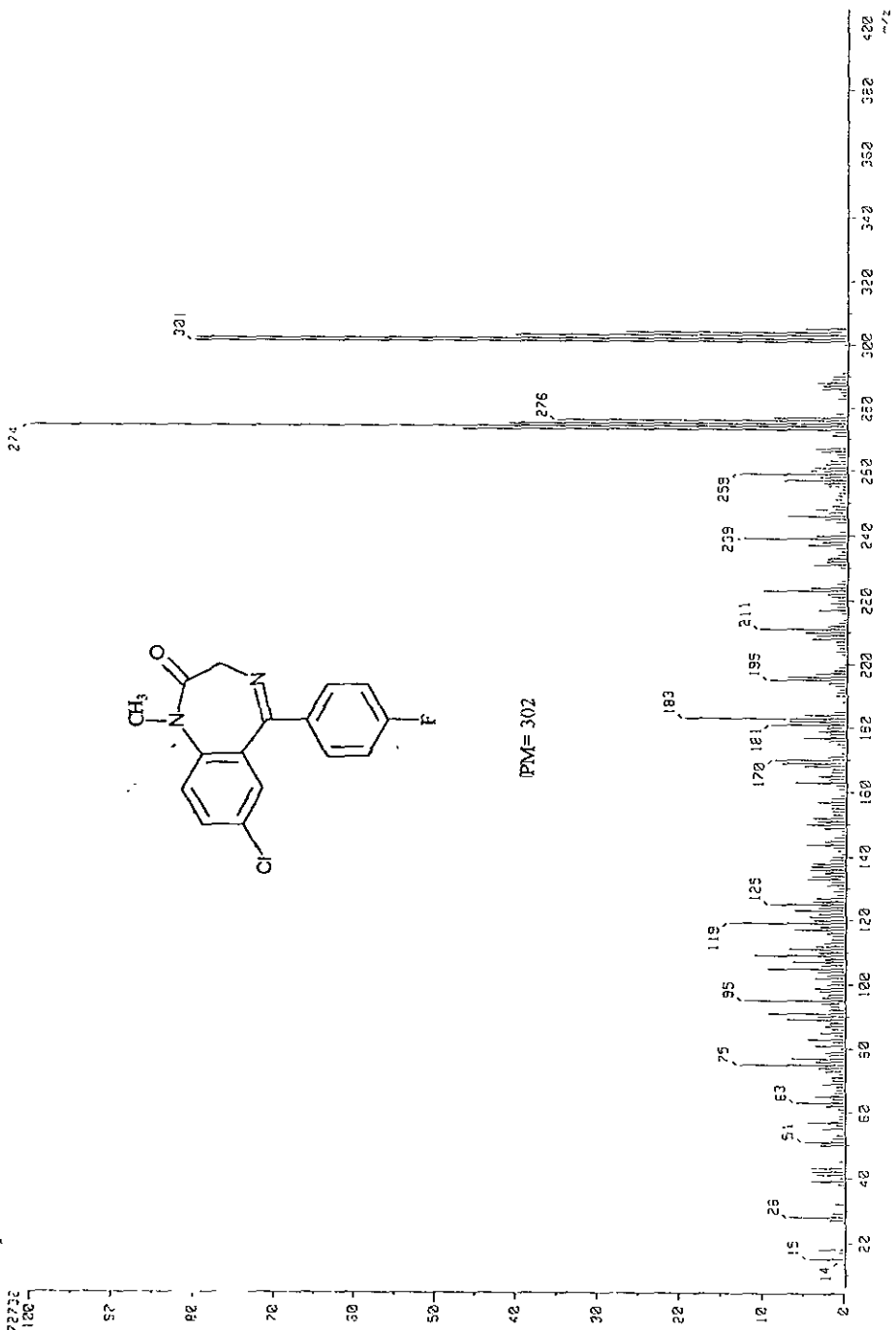
PM= 288



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

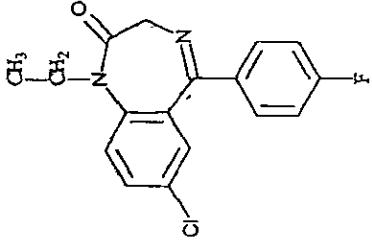


PM= 302

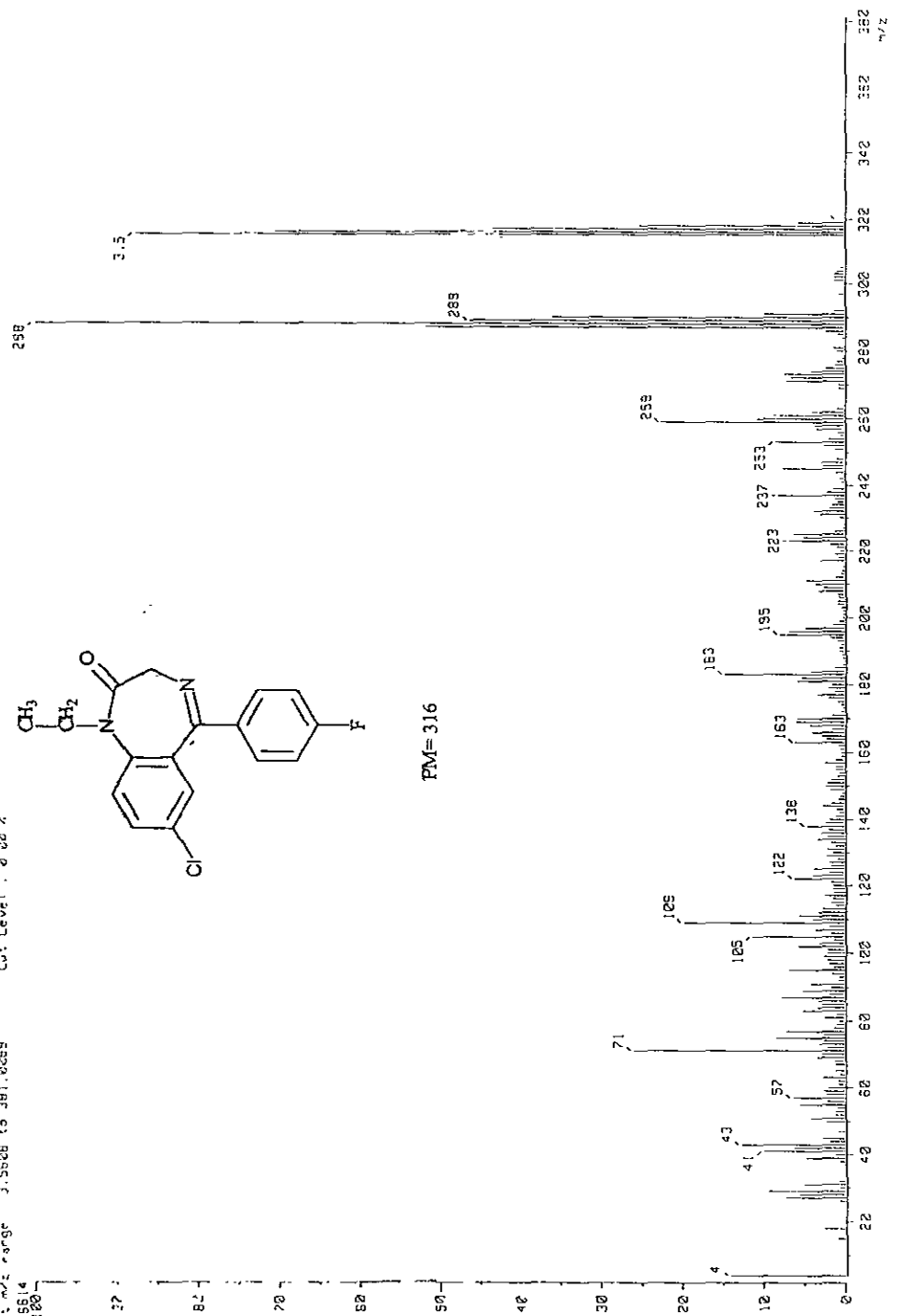


Mass Section :
 Cal. C-Collector-25-1700-054 Date 27-03-88 16 23
 Sample 12-17-88:
 Note :
 Inlet Direct Ion Mode . E+
 Spectrum Type Normal Ion (MS-Linear)
 RT 2.45 min Scan# 112 (21)
 BP . m/z 288.0002 Int. : 519.43
 Output m/z range 3.5508 to 391.0009
 5445614

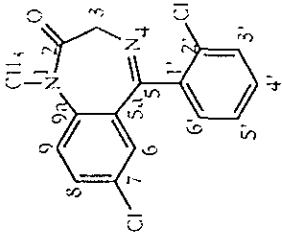
Temp . 82.7 deg.C
 Cut Level . 0.00 %



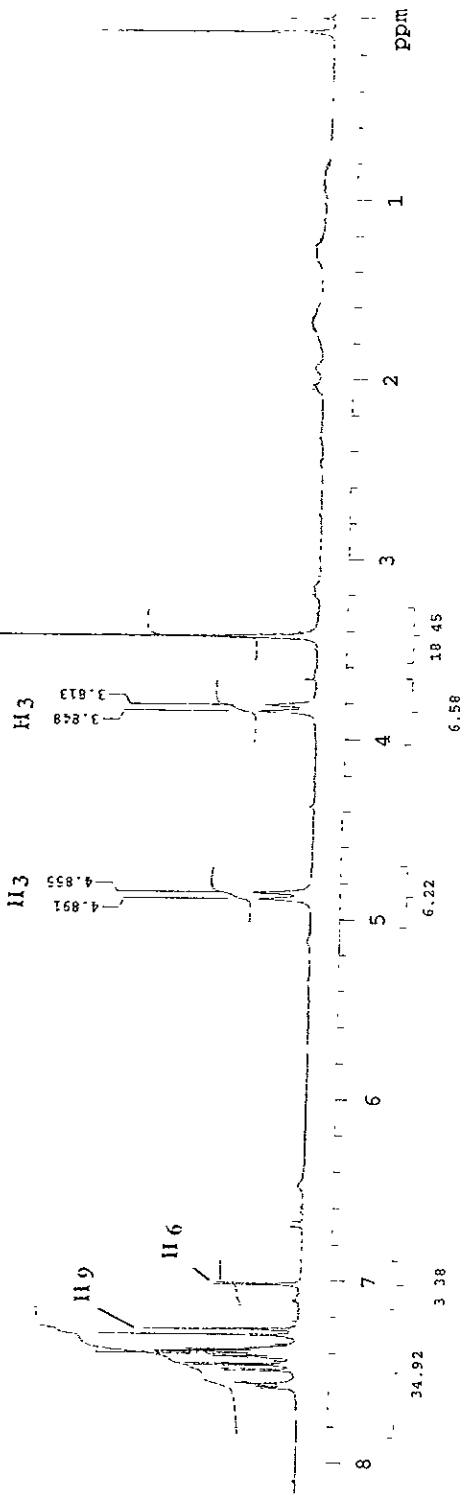
PM=316



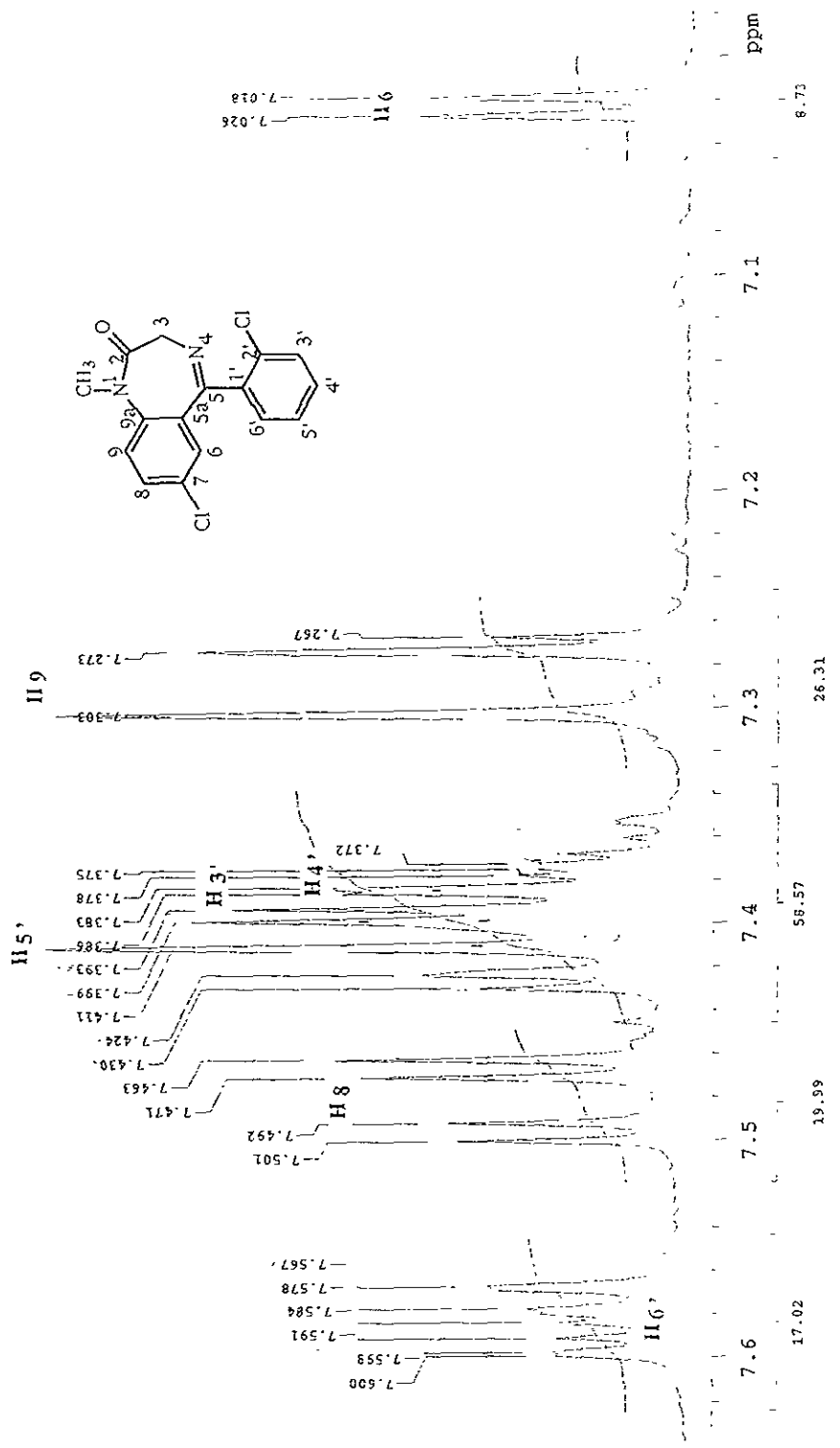
Dr. S. Cottrell 11.24.10 (2) N2
SOLVENT CDCl3
OBSERVE H1
FREQUENCY 299.077 MHz



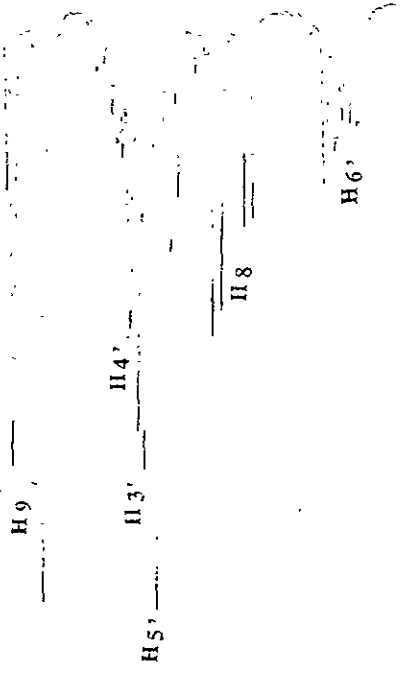
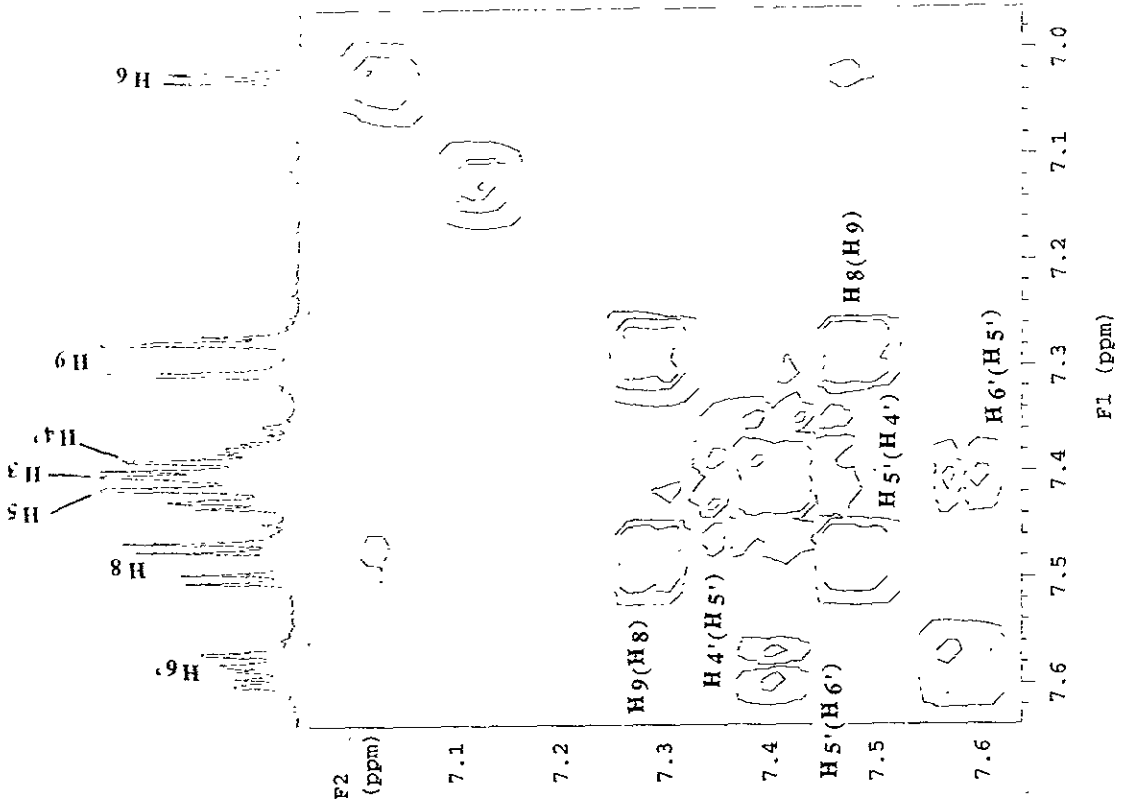
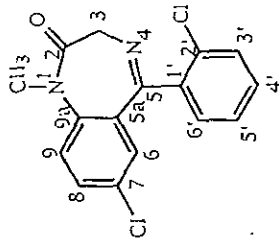
N-CH3



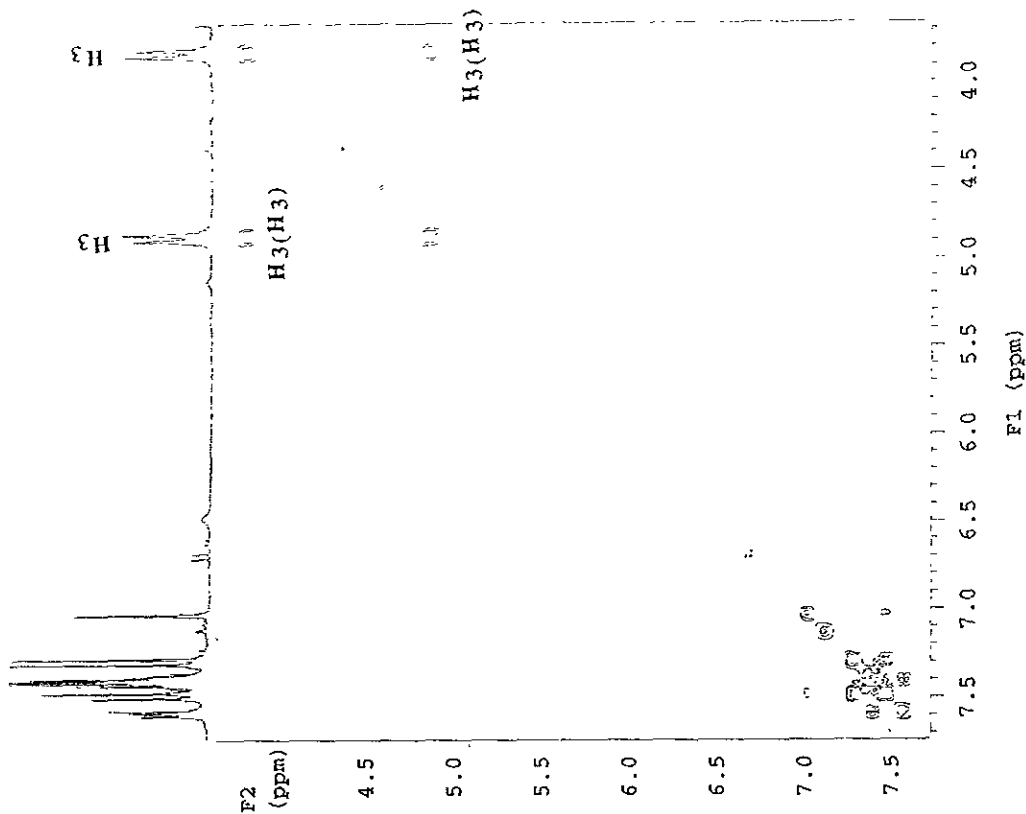
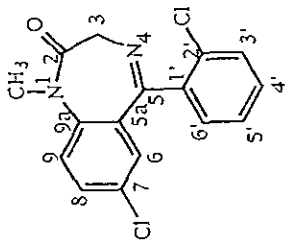
Dr. E. Cortes IS-IV-1(2) M
 SOLVENT CDCl3
 OBSERVE III
 FREQUENCY 300.077 MHz



Dr. F. Cortes ID: 29-1(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)

H3(H3)

H3(H3)

H3

H3

7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0

4.5

5.0

5.5

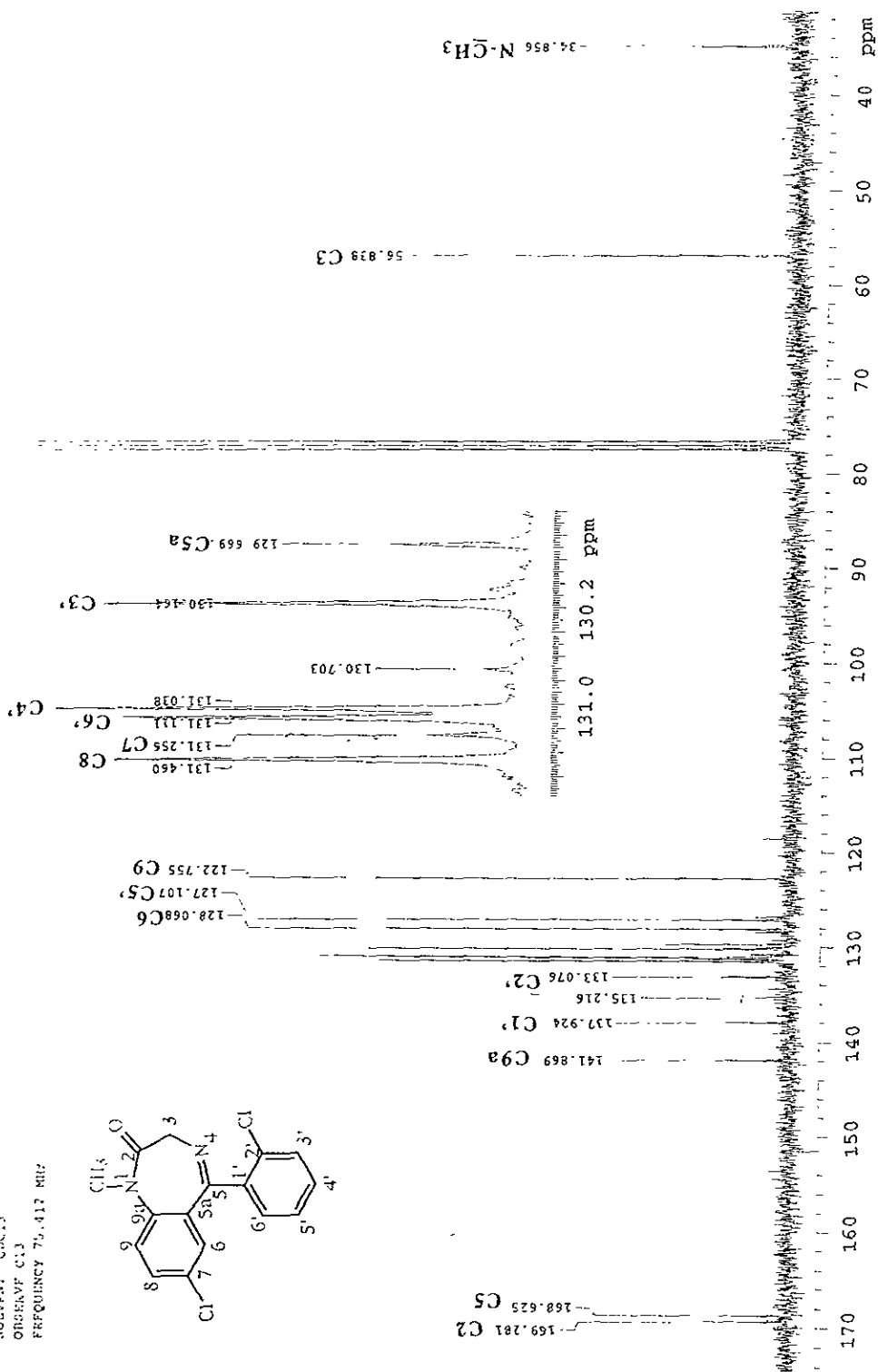
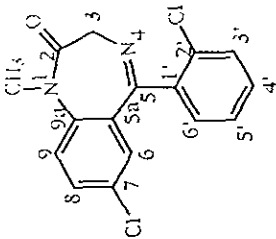
6.0

6.5

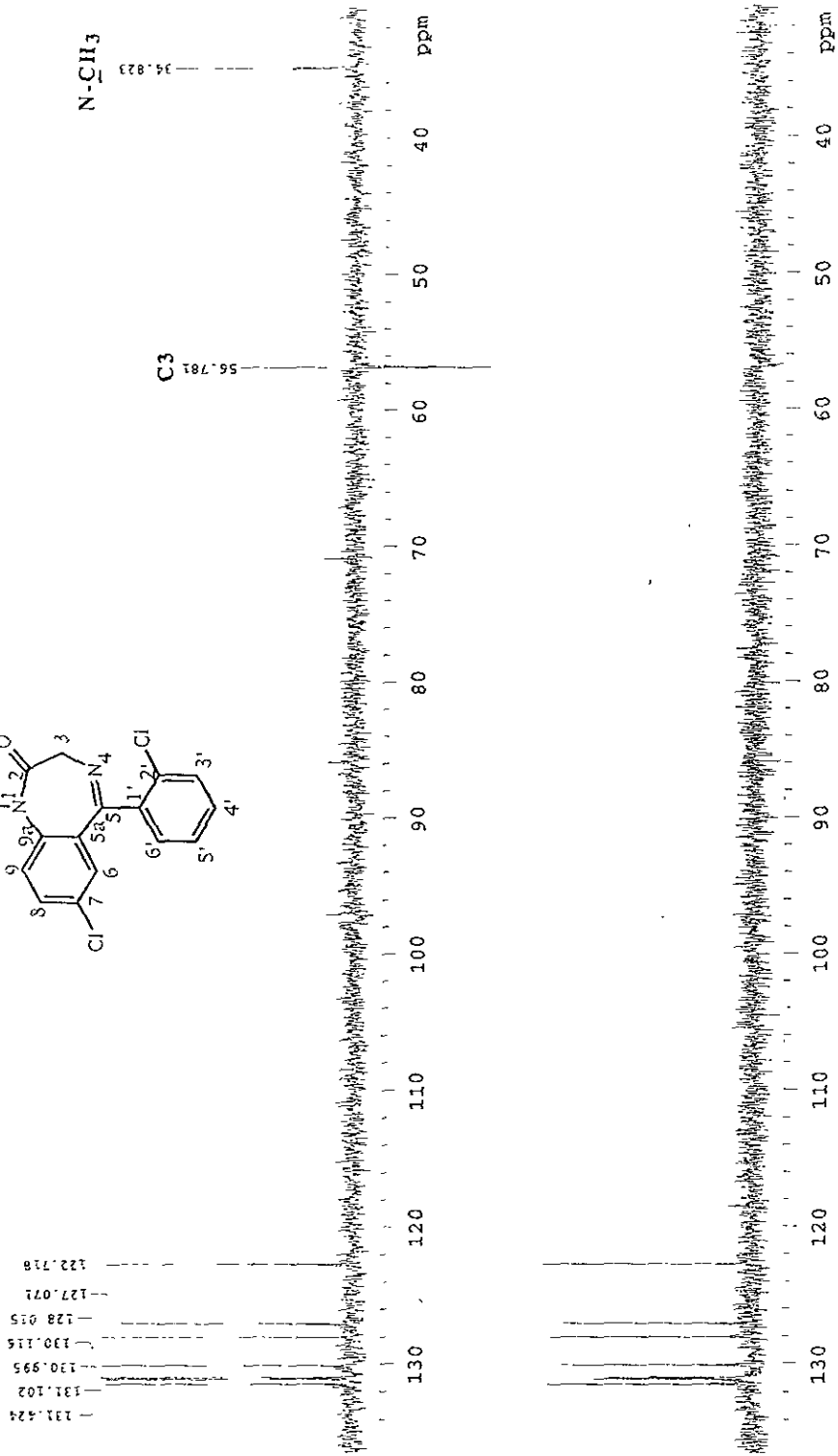
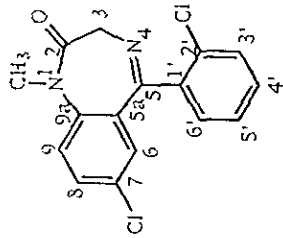
7.0

7.5

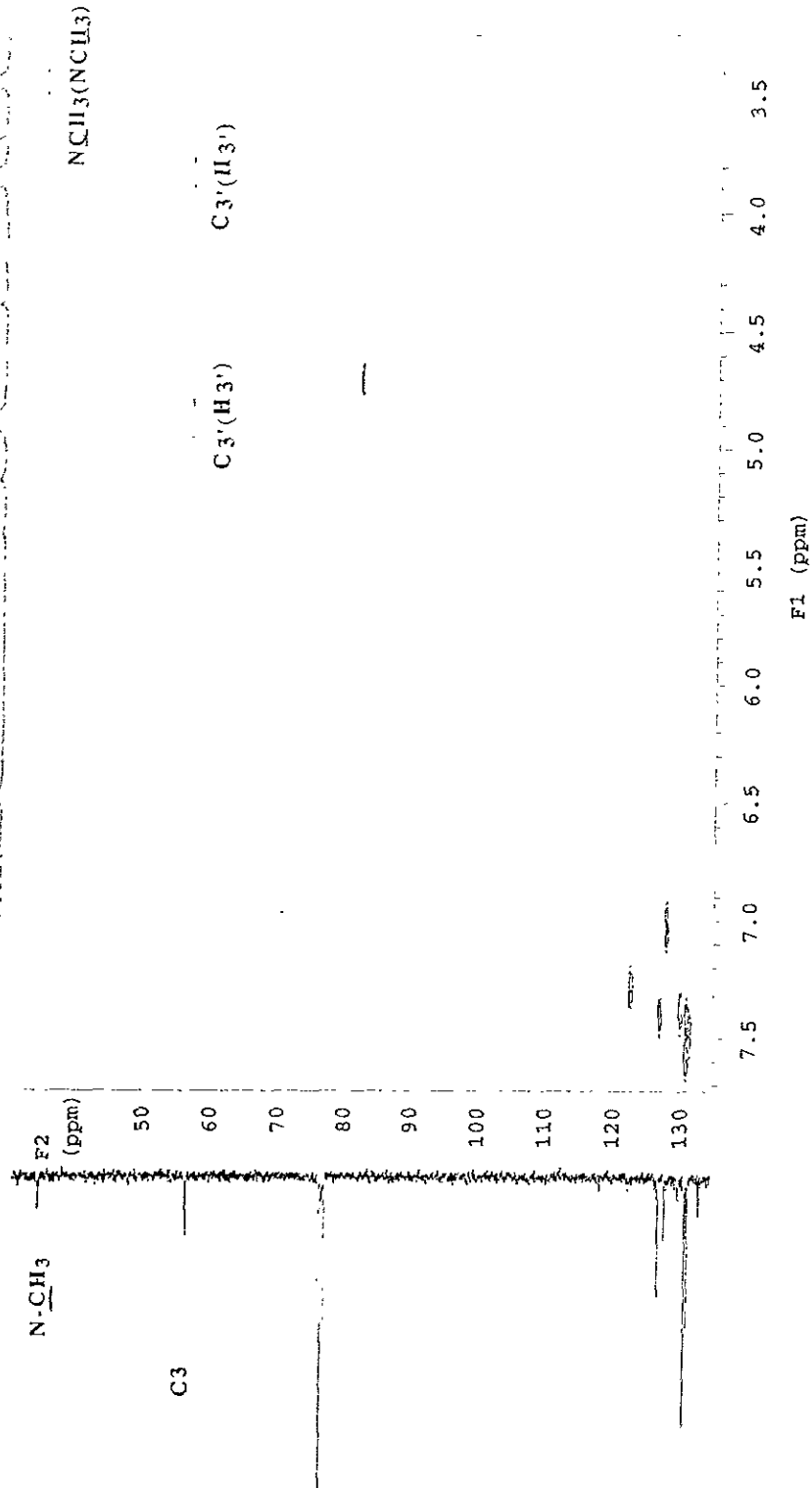
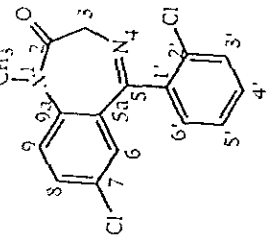
Dr. F. Costas ID 29 1(2) N4
 SOLVENT CHCl₃
 OBSERVED C13
 FREQUENCY 75.417 MHz



Dr. C. Coates 21 IV 1972 hr
 SOLVENT CDCl₃
 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

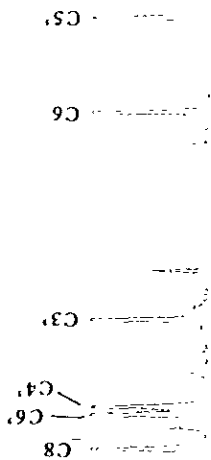
NCH3(NClH3)

C3'(H3')

C3'(H3')

F1 (ppm)

Dr. E. Cortes, IC IV 1 (2) hr
 SOLVENT: CDCl₃
 PULSF. FREQUENCI: INTCOR
 ONSTRV: C13
 FREQUENCY 75.410 MHz



F1
 (ppm)

H 6 .

H 9

H 4'

H 3'

S'

H 8

H 6'

C 6 (H 6)

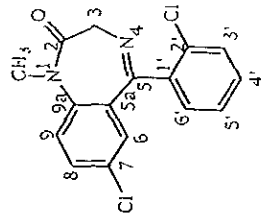
C 5' (H 5')

C 3' (H 3')

C 4' (H 4')

C 8 (H 8)

C 6' (H 6')



C 9 (H 9)

123

124

125

126

127

128

129

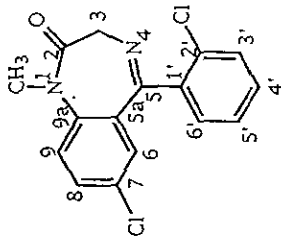
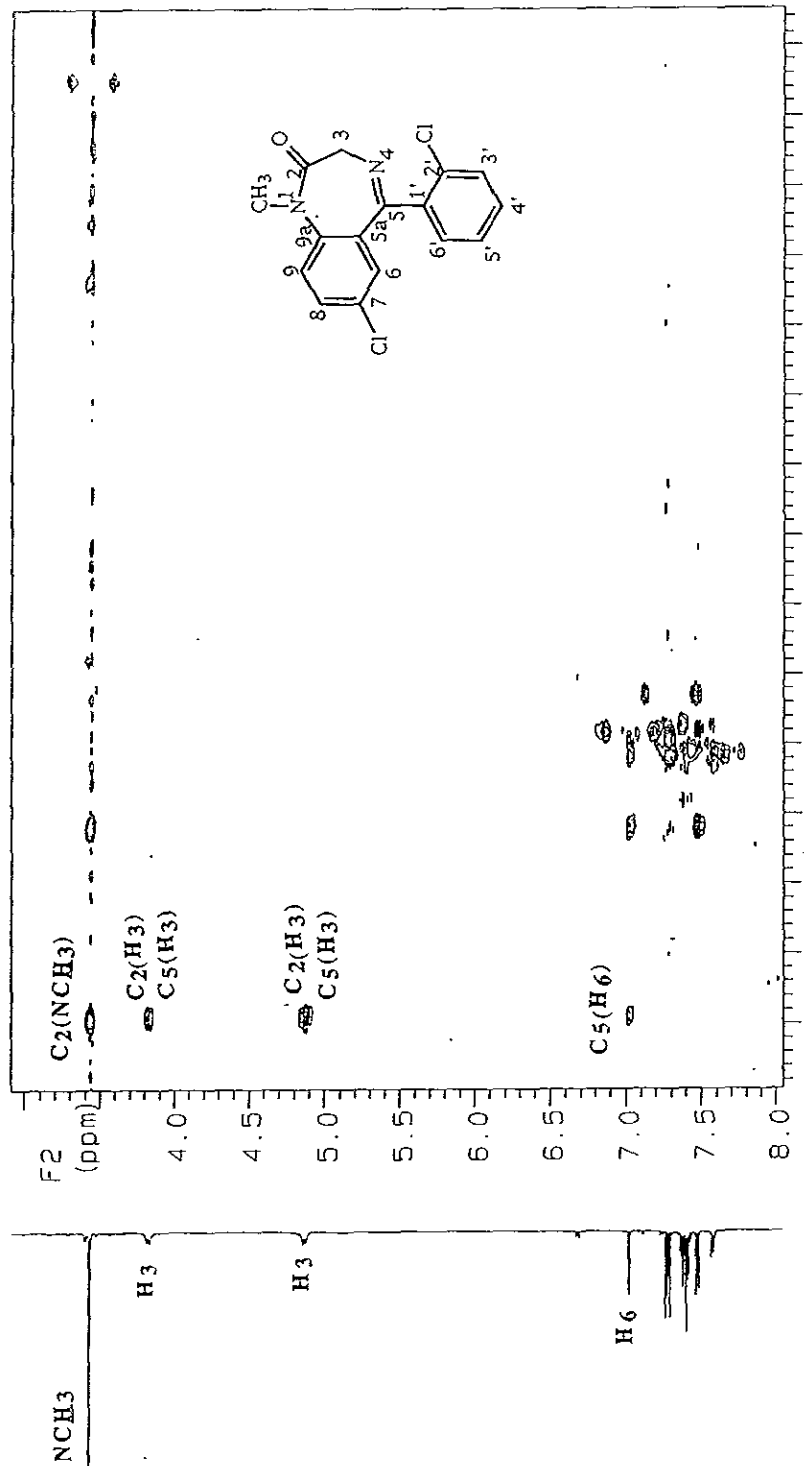
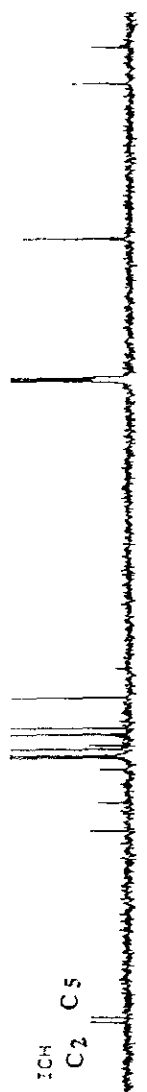
130

131

F2 (ppm)

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

C2 C5



NCH3

H3

H3

H6

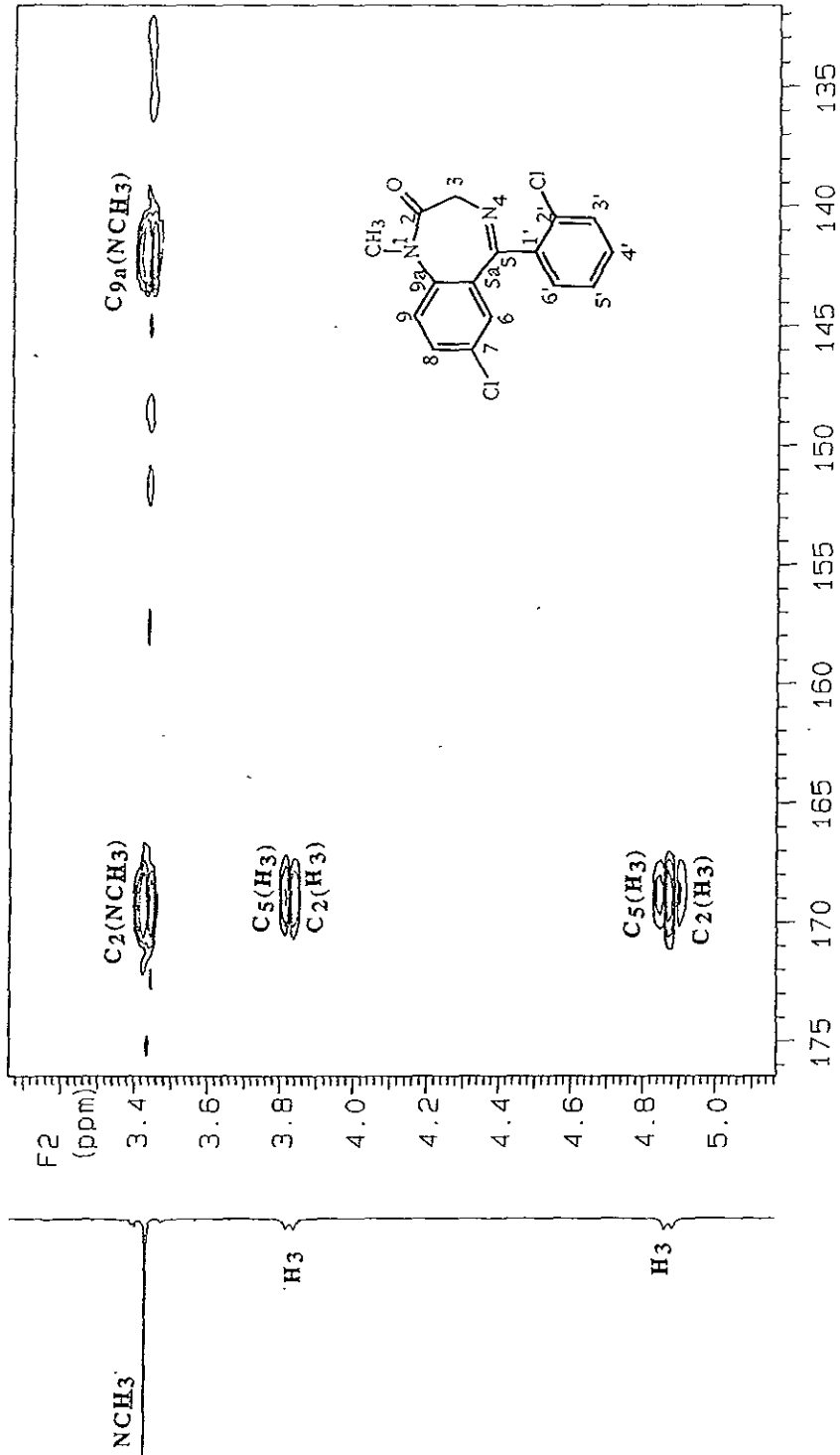
F1 (ppm)

F2 (ppm)

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

C2 C5

C9a

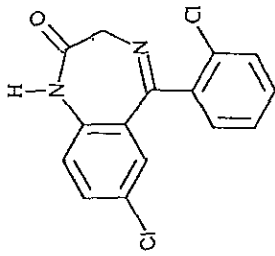
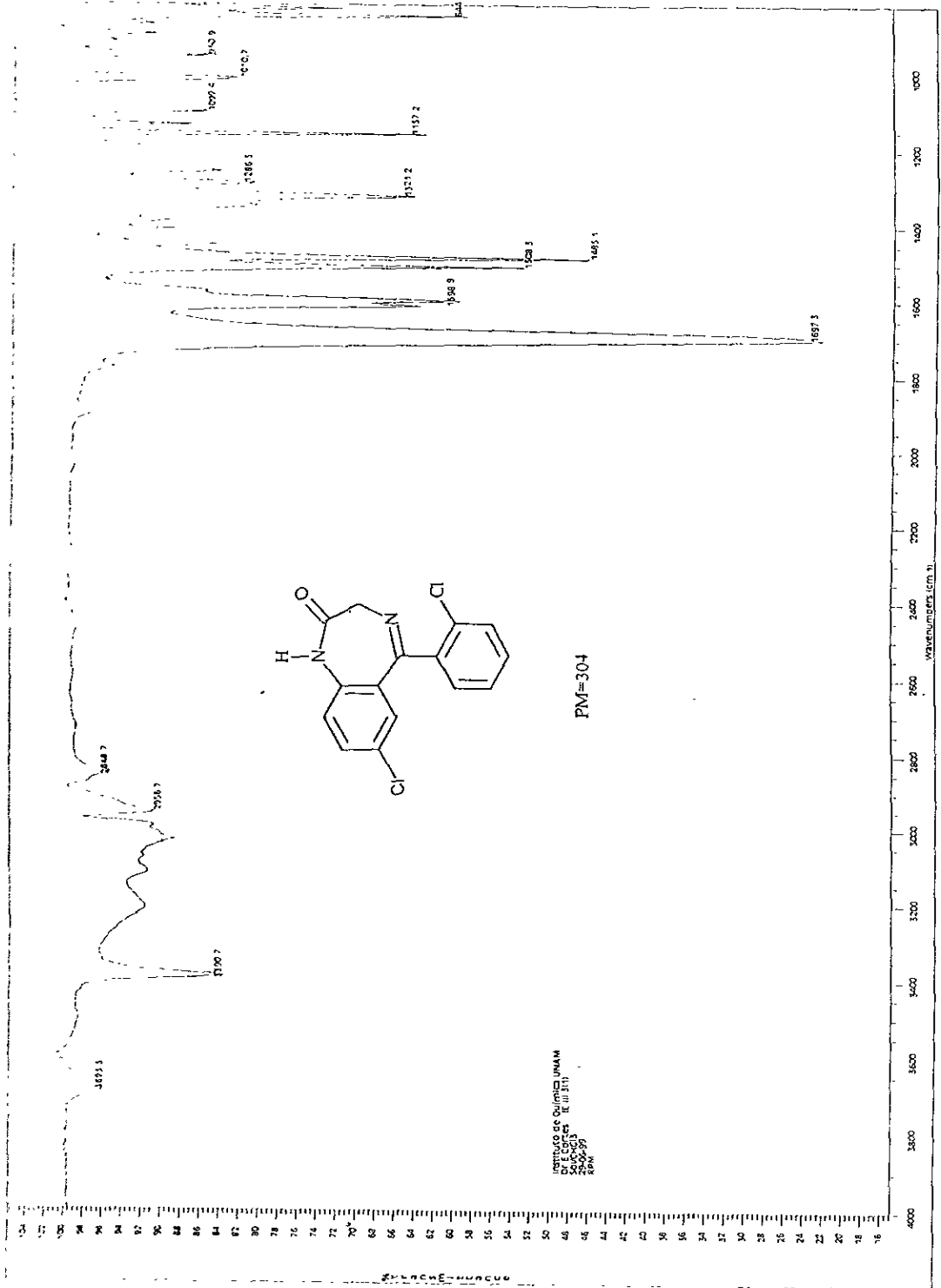


NCH₃

H₃

H₃

F1 (ppm)



PM=304

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