



اصطناع مشتقات 3-كاربوكسيل من 1 ، 5-

بنزوتيازيبينات

أسامة منصور

مختبر الكيمياء الطبية ، كلية الصيدلة ، جامعة الأندلس – طرطوس – سوريا

الملخص

تم اصطناع سلسلة من مشتقات 3-كاربوكسيل من المتبادلات الأحادية 1,5-بنزوتيازيبينات (17)- (15) ، وهي:

5-بنزويل-4-اوكسو-2-فينيل-2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (6) و 5-(3-نيترو بنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (7) و 5-(4-نيترو بنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (8) و 5-(2-ميثيل بنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (9) و 5-(3-ميثيل بنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (10) و 5-(4-ميثيل بنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (11) و 5-(2-بروموبنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (12) و 5-(3-بروموبنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (13) و 5-(4-بروموبنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (14) و 5-(3-ميثوكسي بنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (15) و 5-(3,5-ديميثوكسي بنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (16) و 5-(2,6-دايكلوروبنزويل)-4-اوكسو-2-فينيل 2,3,4,5-تيتراهيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-ايتيل كاربوكسيلات (17) ، عن طريق تغيير الحلقة لميركابتوانيلين (1) مع دايإيتيل بينزالمونيت (2) ملح ب متجانسة تعطي الاشتقاقات 4-اوكسو-2-فينيل 2 ، 3 ، 4 ، 5 – تيتراهيدرو 1 ، 5 – بينزوتيازيبين.

تم استلام المقالة في 15 كانون الثاني 2016

تمت مراجعتها في 7 شباط 2016

تمت الموافقة عليها في 29 – شباط 2016

لمراسلة المؤلف:

أسامة منصور

مختبر الكيمياء الطبية ،

كلية الصيدلة ، جامعة الأندلس –

طرطوس – سوريا

الكلمات المفتاحية: بنزوتيازيبينات ، مضاد إندوثيلين ، ديلتيازيم ، اصطناع

يمكن تقديم المجموعات الكربوكسيلية أو الأستر في الموقع 3- من مركبات 1، 5- بينزوتيازيبين خلال عملية الانشطار للحلقة غير المتجانسة لتعطي حمض الكربوكسيل الأحادي أو مشتق الأستر المرافق.

بنزيل-3-كاربوكسيل من 4-او كسو-2-فينيل-2,3,4,5-تيترا هيدرو-1,5-بينزوتيازيبين (4) بتكوين حلقة N تم إنجاز التحضيرات للمشتق من 2-ميركاببتوانيلين (1) مع دايإيتيل بينزالمالونيت (2) حيث أنتجت إيتيل أستر من (4-او كسو-2-فينيل-2,3,4,5-تيترا هيدرو-1,5-بينزوتيازيبين-3-يل) حمض الكربوكسيل (4).

يمكن إدخال مجموعات البنزيل المتبادلة في الموقع 5- من مركبات 1,5-بينزوتيازيبين في تفاعلات البنزلة بشروط مختلفة.

المواد والطرائق:

تم تحديد نقاط الانصهار باستخدام جهاز الانبوب الشعري بوكي 510 و لم تُصحح.

سُجّلت الأطياف بمقياس الطيف الضوئي unicam SP 1100 بالأشعة تحت الحمراء باستخدام صفائح بروميد البوتاسيوم لمنتجات صلبة وقيست الترددات بال- cm^{-1} .

كما تم الحصول على أطياف الرنين المغناطيسي النووي ل- 1H و ^{13}C بواسطة منظار الطيف Bruker A C 200 في d_6 -deuteriochloro أو محلول dimethylsulfoxide - d_6 . و أعطيت التغييرات الكيميائية بوحدات قريبة من معلومات tetramethylsilane الداخلية (δ (ppm). أما اختصارات الإشارات فهي كالتالي - s: مفردة و d: مزدوجة و t: ثلاثية و q: رباعية و m: متعددة و br: حرة.

تم تنفيذ تحليل العناصر (C,H,N,Br,O,S,Cl) من قبل مركز خدمة التحليل ، المركز الوطني للبحوث العلمية، 69390 فيرنايسون، فرنسا (Service Central d'Analyses, Center National de la Recherche Scientifique, 69390 Vernaison) و كان التحليل بحدود $\pm 0,4\%$ من القيمة النظرية ما لم يذكر خلاف ذلك. و تم التأكد من تقدم التفاعل ونقاء المنتجات بإنشاء طبقة رقيقة لونية باستخدام هلام السيليكا Merck 60 F 254؛ النقاط كانت مرئية بالأشعة فوق البنفسجية و بخار اليود.

النتائج والمناقشة:

4- oxo- 2- phenyl – 2,3,4,5-tetrahydro- 1.5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylat (3)

خليط من 2-ميركاببتوانيلين (1) (6,3 غ ، 50 ميلي مول) ، دايإيتيلبينزالمالونيت (2) (12,4 غ ، 50 ميلي مول) و تراي إيتيل امينو كلوروهيدرات (3) (21,5 ميلي مول) يتم تسخينه لدرجة 160° لسبع ساعات. بعد ذلك تبريده لدرجة حرارة الغرفة و إضافة الايتر.

يتم تصفية المنتج الجاف ، ليعطي 3 غ (18%) جاف من :

4- oxo- 2- phenyl - 2,3,4,5 -tetra hydro- 1,5 -benzothiazepine -3 – ethyl carboxylate (3), mp 176° ; 1H nmr (DMSO-d6) : δ 1,24 (t, 3H, CH₃, J= 7,2 Hz) , 4,18(m, 2H, CH₂, J = 7,2 Hz) , 4,19 (d, 1H, CH, J=11,2Hz) , 5,29 (d, 1H, CH, J =11,2Hz) , 7-7,33 (m, 7H, 6,8H, Phenyl protons) , 7.47(d, 1H, CH, J=7,8 Hz), 7,65 (t, 1H, CH, J= 7.5Hz) ; IR (potassium bromide) : 700 (C-S) , 1665 (C=O amide) , 1755 (C=O ester) , 3070 – 3100 (-NH) cm⁻¹.

5- (3- nitro benzyl) -4- oxo- 2- phenyl -2,3,4,5- tetra hydor- 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (7)

تمت إضافة كربونات البوتاسيوم (0.35 غ ، 2.5 مول) في درجة حرارة 0 ° في جو نيتروجين إلى محلول 4-oxo-2- phenyl-(3) 2,3,4,5- tetrahydro-1,5-benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) لمدة 15 دقيقة ، وبدرجة 25 ° لمدة 10 دقائق. كما تمت إضافة محلول (0.7 ml) dimethylformamide (4) (0.43g, 2.5 mmoles) benzyle bromide (4) بدرجة 0 ° وتحريضه بدرجة 25 ° لمدة عشرين دقيقة. بعد إضافة 8 ml من محلول كلوريد الصوديوم المشبع ويتم تجفيف المستخرجات المجمعة . كبريتات الصوديوم اللامائية وتركيزها تحت ضغط مخفف. يُعطى المنتج الخام لوناً على عمود سيليسيا هلامي باستخدام الكلوروفورم وتتم بلورته من أسيتات الايثيل الجافة : ايثر البترول (2:8 ؛ v/v) للحصول على 0.49 غ (60%) mp143° (deuterio ;1H NMR)

chloroform) : δ 1.12 (t, 3H, CH₃, J=7.11 Hz) , 4.04 (d, 1H, CH, J=12 Hz) , 4.07 (q, 2H, CH₂, J= 7.1 Hz) , 5.06 (d, 1H, CH, J= 12Hz) , 5.13 (dd, 2H, CH₂, J=15.2 Hz) , 7.02-7.06(m, 2H, O-phenyl protons) , 7.21-7.30(m, 9H, benzyl protons , benzo protons) , 7.40- 7.49 (m, 3H, p-phenyl protons) . IR (potassium bromide) : 700 (C-S), 1690 (C=O ester), 1750 (C=O amide) cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₅H₂₃NO₃S : C, 71.92 ; H, 5.55; N, 3.35 ; S, 7.68. Found : C, 71.16; H, 5.55; N, 3.37 ; S, 7.50.

5-(2- nitro benzyl) -4- oxo- 2- phenyl -2,3,4,5- tetra hydor- 1,5 - benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (6).

تم حل خليط من 4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydor – 1,5- benzothiazepine -3- ethyl (3) (1g, 3 mmoles) and 2-nitrobenzyl bromide (0.64g, 4mmole) في (25 ml) من محلول THF المقطر. بعد إضافة هيدروكسيد البوتاسيوم (0.17 g, 3mmol) ، تم تحريض الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تمت التصفية من المعوقات، تبخروا. تم بعد ذلك تلوين المنتج الخام بعمود سيليسيا هلامي باستخدام الكلوروفورم للحصول على 0.5 غ (50%) من :

5-(2-nitrobenzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5- tetra hydro- 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (6), mp 1780; 1H nmr (deuteriochloroform): δ 1.0 (t, 3H, CH₃, J= 7.2 Hz) 4.03 (m, 2H, CH₂) 4.10 (d, 1H, CH,

J= 15.0 Hz) 5.05 (d, 1H, CH, J=12.0) 5.40 (d, 1H, CH, benzyl, J=15.0 Hz) 5.68 (d,1H,CH₂ benzyl, J=15.0 Hz) 7.03- 7.27 (m, 9H, benzo protons , phenyl protons), 7.45 (dt, 1H, P- benzyl protons , J=8.1, 7.6, 1.4 Hz), 7,61 (dt, 1H, m- benzylprotons , J=7.6, 1.2 Hz), 7.86 (dd,1H, O- benzyl protons, J= 7.6 Hz), 8.01 (dd, 1H, m, benzyl protons, J=8.1 , 1.2 Hz); ir (potassium bromide): 700 (C-S) , 1525 (NO₂), 1675 (C= o ester), 1745 (C=O amide) cm⁻¹.

Anal . Calcd for C₂₅ H₂₂ N₂ O₅ S : C, 64.92 ; H, 4.79; N, 6.06, S, 6.93 . Found: C, 65.06, H, 4.74; N, 6.06; S,7.01.

5-(3- nitro benzyl) -4- oxo- 2- phenyl -2,3,4,5- tetra hydor- 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (7)

تم تحضيره بنفس طريقة (6) من 4 -oxo-2- phenyl – 2,3,4,5 – tetra hydro – 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g , 3 mmoles) and 3- nitro benzyl bromide (0.64 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g , 3 mmoles) . تم الحصول على 0.3 غ (30%) من :

5- (3- nitro benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (7), mp 163° ; ¹H nmr (deuteriochloro form) : δ 1.10 (t , 3H , CH₃, J = 7.1 Hz), 4.02 (d, 1H, CH, J = 12.0Hz) , 4.05 (m, 2H, CH₂) , 5.00 (d, 1H ,CH₂ benzyl , J = 15.4 Hz), 5.04 (d, 1H, CH, J = 12.0Hz) , 5.41 (d , 1H, CH₂ benzyl , J = 15.4 Hz) , 6.98 - 7.03 (m, 2H, 6, 7 H), 7.19 - 7.30 (m, 6H, 8,9 H , phenyl protons) , 7.45 (t,1H, m-benzyl, J=7.7 Hz) , 7.50- 7.53 (m, 1H, m- phenyl) , 7.71 (dd, 1H, o- benzyl , J = 7.7 Hz) , 8.09 (dd , 1H, p- benzyl , J = 7.7 Hz) , 8. 12 (S, 1H, o-benzyl) ; ir (potassium bromide) : 700 (C-S) , 1525 (NO₂) , 1675 (C = O ester) , 1750 (C = O amide) cm⁻¹.

Anal . Calcd for C₂₅ H₂₂ N₂ O₅ S : C, 64.92 ; H, 4.79 ; N, 6.06 ; S , 6.93 . Found, C , 65.20; H, 4.80 ; N , 6.03 ; S , 7.12.

5- (4- nitro benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (8)

تم تحضيره بنفس طريقة (6) من 4 -oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5-benzothiazepine-3- ethyl carboxylate (3) (1g , 3 mmoles) and 3- methyl benzyl bromide (0,55 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g , 3 mmoles) . 0,30 g (30%) was Obtained of 5- (3-methyl benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (10) , mp 104°; ¹H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.12

(t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 2.31 (s , 3H , CH₃ benzyl) , 4.06 (d , 1H CH , J = 12.3 Hz) , 4.07 (m , 2H , COOCH₂) , 5.05 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.4 Hz) , 5.08 (d , 1H , CH , J = 12.3 Hz) , 5.15 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.4 Hz) , 7.03 - 7.13 (m , 2H , 6,7 H) , 7.06 (s , 1H , o-benzyl) , 7.17 (t,1H,m-benzyl , J = 7.5 Hz) , 7.14 – 7.26 (m , 6 H , 8 H , phenyl protons) , 7.38 – 7.43 (m , 2H , o,p-benzyl) , 7.48 (dd , 1H , 9 H , J = 7.3 Hz) ; ir (potassium bromide) : 700 (C-S) , 1390 (C-CH₃) , 1670 (C=O ester) , 1750 (C=O amide) cm⁻¹ .

Anal . Calcd for C₂₆ H₂₅ N O₃ S : C , 72.36 ; H , 5.84 ; N , 3.25 ; S , 7.43. Found : C , 72.63 ; H , 5.82 ; N , 3.36 ; S , 7.42 .

5- (2- methyl benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (9)

تم تحضيره بنفس طريقة (6) من 4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g ,3 mmoles) and 2- methyl benzyl bromide (0,55 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g ,3 mmoles) . 0,15 g (15%) was Obtained of 5- (2-methyl benzyl) -4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (9) , mp 116° ; ¹H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.13 (t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 2,34 (s , 3H , CH₃ benzyl) , 4.06 (m , 2H , COO CH₂) , 4.15 (d , 1H , CH , J = 12.0 Hz) , 4.91 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.8 Hz) , 5.11 (d , 1H , CH , J = 12.0 Hz) , 5.36 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 12.0 Hz) , 7.07 - 7.42 (m , 11H , 6,8 H , phenyl protons , benzyl protons) , 7.40 (dd , 1H , 7H , J = 7.1 , 1.4 Hz) , 7.50 (dd , 1H , 9H , J = 14.2 Hz) ; ir (potassium bromide) : 700 (C-S) , 1385 (C-CH₃) , 1670 (C=O ester) , 1740 (C=O amide) cm⁻¹ .

Anal . Calcd for C₂₆ H₂₅ N O₃ S : C , 72.36 ; H , 5.84 ; N , 3.25 ; S , 7.43. Found : C , 72.51 ; H , 5.82 ; N , 3.30 ; S , 7.32.

5- (3- methyl benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (10)

تم تحضيره بنفس طريقة (6) من :

In the same manner as (6) , was prepared from 4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine - 3- ethyl carboxylate (3) (1g ,3 mmoles) and 3- methyl benzyl bromide (0,55 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g ,3 mmoles) .

0,30 g (30%) was Obtained of 5- (3-methyl benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (10) , mp 104° ; 1H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.12 (t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 2.31 (s , 3H , CH₃ benzyl) , 4.06 (d , 1H CH, J = 12.3 Hz) , 4.07 (m, 2H, COOCH₂), 5.05(d , 1H , CH₂ benzyl, J = 15.4 Hz) , 5.08 (d, 1H , CH, J = 12.3 Hz) , 5.15 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.4 Hz) , 7.03 - 7.13 (m, 2H , 6,7 H) , 7.06 (s, 1H ,obenzyl) , 7.17 (t,1H,m-benzyl, J = 7.5 Hz) , 7.14 – 7.26 (m, 6 H, 8 H, phenyl protons), 7.38– 7.43 (m, 2H, o,p-benzyl), 7.48 (dd, 1H, 9 H, J = 7.3 Hz) ; ir (potassium bromide) : 700 (C-S) , 1390 (C-CH₃) , 1670 (C=O ester) , 1750 (C=O amide) cm⁻¹ .

Anal . Calcd for C₂₆ H₂₅ N O₃ S : C , 72. 36 ; H, 5.84 ; N ,3.25; S, 7.43. Found : C, 72.63 ; H , 5.82; N, 3.36 ; S, 7.42 .

5- (4- methyl benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (11)

تم تحضيره بنفس الطريقة كما في (6) من :

4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g ,3 mmoles) and 4- methyl benzyl bromide (0,55 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g ,3 mmoles) . 0,15 g (15%) was Obtained of 5- (4-methyl benzyl)-4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (11) , mp 170° ; 1H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.12 (t,3H , CH₃ , J = 7.2 Hz) , 2.30 (s, 3H , CH₃ benzyl) , 4.03 (d , 1H, CH, J = 12.1 Hz) ,4.05 (m, 2H, COOCH₂), 5.04 (d , 1H, CH₂ benzyl, J = 15.1 Hz) , 5.05 (d, 1H , CH, J = 12.1 Hz) , 5.14 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.1 Hz) , 7.05 - 7.09 (m, 2H , o- phenyl) , 7.07 (d, 2H ,mbenzyl, J = 8.4 Hz) , 7.18 – 7.26 (m,4H, 6,7,8,9 H) , 7.20 (d, 2 H, 0-benzyl, J = 8.4 Hz), 7.40 - 7.43 (m, 3H, o,p- phenyl) ; ir (potassium bromide) : 695 (C-S) , 1385 (C-CH₃) , 1670 (C=O ester) , 1740 (C=O amide) cm⁻¹ .

Anal . Calcd for C₂₆ H₂₅ N O₃ S : C , 72. 36 ; H, 5.84 ; N ,3.25; S, 7.43. Found : C, 71.98 ; H, 5.72; N, 3.23 ; S, 7.10

5- (2- bromobenzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (12)

تم تحضيره بنفس الطريقة كما في (6) من :

4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g ,3 mmoles) and 2- bromo benzyl bromide (0,75 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g ,3 mmoles) . 0,3 g (30%) was Obtained of 5- (2-bromo benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (12) , mp 166° ; 1H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.11(t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 4.05 (m , H,COOCH₂), 4.11 (d, 1H, CH, J = 12.0 Hz), 5.07 (d , 1H , CH₂ benzyl, J = 16.6 Hz) , 5.09 (d, 1H , CH, J = 12.0 Hz) ,

5.41 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 16.6 Hz) , 7.05 - 7.11 (m , 2H , 6, 7 H) , 7.20- 7.28 (m , 7H , 8 H , CH benzyl , o-benzyl , phenyl protons) , 7.32 - 7.43 (m , 2H , m,0-benzyl) , 7.51 (dd , 1 H , 9 H , J = 7.8 , 1.3 Hz) , 7.60 (dd , 1H , m-benzyl , J = 7.7 , 1.3 Hz) ; ir (potassium bromide) : 660 (C-Br) , 695 (C-S) , 1670 (C=O ester) , 1740 (C=O amide) cm⁻¹.

Anal . Calcd for C₂₅ H₂₂ BrN O₃ S : C , 60. 43 ; H , 4.46 ; Br , 16.09; N , 2.82; S , 6.45. Found: C , 60.53 ; H , 4.48; Br , 15.87; N , 2.83 ; S , 6.38.

5- (3- bromobenzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (13)

تم تحضيره بنفس طريقة (6) من :

4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g , 3 mmoles) and 3-bromo benzyl bromide (0,75 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g , 3 mmoles) . 0,4 g (40%) was Obtained of 5- (3-bromo benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (13) , mp 104° ; 1H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.12(t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 4.03 (d, 1H, CH, J = 12.0 Hz), 4.05 (m , 2H,COOCH₂) , 5.04 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.4 Hz) , 5.05 (d , 1H , CH , J = 12.0 Hz) , 5.14 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.4 Hz) , 7.02 - 7.06 (m , 2H , 6, 7 H) , 7.13 (t, 1H, m-benzyl) , 7.21- 7.26 (m , 6H , 8 H , phenyl protons) , 7.27 (d el, 1H, 0-benzyl, J = 7.7 Hz) , 7.37 (dd, 1 H , 9 H , J = 8.4 , 1.5 Hz) , 7.47 (dd, 1H, p-benzyl, J = 7.7 Hz) , 7.49 (s, 1H, 0-benzyl) ; ir (potassium bromide) : 660 (C-Br) , 690 (C-S) , 1670 (C=O ester) , 1740 (C=O amide) cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₅ H₂₂ BrN O₃ S : C , 60. 43; H , 4.46; Br , 16.09; N , 2.82; S , 6.45. Found: C , 60. 37; H , 4.44; Br , 16.04; N , 2.91; S , 6.24.

5- (4- bromobenzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (14)

تم تحضيره بنفس طريقة (6) من:

4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g , 3 mmoles) and 4-bromo benzyl bromide (0,75 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0,17 g , 3 mmoles) . 0,43 g (43%) was Obtained of 5- (4-bromo benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (14) , mp 155° ; 1H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.08(t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 4.00 (d, 1H, CH, J = 12.0 Hz), 4.02 (m , 2H,COOCH₂) , 4.90 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.1 Hz) , 5.02 (d , 1H , CH , J = 12.0 Hz) , 5.21 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.1 Hz) , 6.98 - 7.03 (m , 2H , 6, 7 H) , 7.16 (m, 2H, o-benzyl) , 7.19- 7.25 (m , 3H , 8 H , o-phenyl) , 7.32- 7.39 (m , 3H , m,p-phenyl) , 7.35 (d, 2 H , m-benzyl) , 7.44 (d, 1H, 9 H , J = 7.4 Hz); ir (potassium bromide) : 660 (C-Br) , 695 (C-S) , 1680 (C=O ester) , 1740 (C=O amide) cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₅H₂₂BrN₃O₃S: C, 60.43; H, 4.46; Br, 16.09; N, 2.82; S, 6.45. Found: C, 60.64; H, 4.48; Br, 16.18; N, 2.83; S, 6.01

5- (3- methoxybenzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (15)

تم تحضيره بنفس طريقة (6):

4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g ,3 mmoles) and 3-methoxybenzyl bromide (0.72 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0.17 g ,3 mmoles) . 0.58 g (58%) was Obtained of 5- (3-methoxy benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (15) , mp 127° ; ¹H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.11(t,3H , CH₃ , J = 7.2 Hz) , 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (d , 1H,CH, J = 12.1 Hz) , 4.06 (m, 2H , COO CH₂), 5.07 (d, 1H , CH, J = 12.1 Hz) , 5.08 (d , 1H , CH₂ benzyl , J = 15.5 Hz), 5.17 (d, 1H , 7 H, J = 15.3 Hz), 6.78 (d, 1H, p-benzyl, J = 8.0 Hz) , 6.87 (d, 1H , o-phenyl, J = 8.0 Hz) , 6.89 (s, 1H , o-phenyl), 7.02 - 7.07 (m, 2 H, 6, 7 H), 7.18 (t, 1H, m-benzyl, J = 8.0 Hz), 7.22 - 7.26 (m, 4H, 8 H, m,p-phenyl), 7.36 - 7.43 (m, 2H, o-phenyl), 7.48 (d el, 1H, 9 H, J = 7.2 Hz); ir (potassium bromide) : 700 (C-S) , 1670 (C=O ester), 1750 (C=O amide) , 2840 (OCH₃) cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₆H₂₅N₃O₄S: C, 69.78; H, 5.63; N, 3.13; S, 7.16. Found : C, 69.47; H, 5.54; N, 3.29; S, 7.03.

5- (3,5- dimethoxybenzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine - 3- ethyl carboxylate (16)

تم تحضيره بنفس الطريقة كما في (6) من :

4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g ,3 mmoles) and 3,5-dimethoxybenzyl bromide (0.69 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0.17 g ,3 mmoles) . 0.35 g (35%) was Obtained of 5- (3,5-dimethoxy benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 – tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (16) , mp 50° ; ¹H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.10(t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 3.74 (s, 6H,2OCH₃), 4.05 (d , 1H,CH, J = 12.0 Hz) , 4.08 (m, 2H , COO CH₂), 5.04 (d, 1H , CH₂ benzyl, J = 15.1 Hz) , 5.06 (d , 1H , CH, J = 12.0 Hz) , 5.12 (d, 1H , CH₂ benzyl, J = 15.1 Hz), 6.32 (t, 1H, p-benzyl, J = 2.2 Hz) , 6.48 (d, 2H , ophenyl, J = 2.2 Hz) , 7.03 - 7.07 (m, 2 H, 6, 7 H), 7.18 – 7.50 (m, 7H, 8 H, phenyl protons); ir (potassium bromide) : 700 (C-S) , 1660 (C=O ester), 1750 (C=O amide) , 2840 (OCH₃) cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₇N₃O₅S: C, 67.91; H, 5.70; N, 2.93; S, 6.71. Found: C, 67.45; H, 5.47; N, 2.91; S, 6.15

5- (2,6- dichlorobenzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (17)

تم تحضيره بنفس طريقة (6) من:

4-oxo-2- phenyl - 2,3,4,5 - tetra hydro - 1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (3) (1g ,3 mmoles) and 2,6-dichlorobenzyl bromide (0.71 g , 3 mmoles) and potassium hydroxide (0.17 g ,3 mmoles) . 0.43 g (43%) was Obtained of 5- (2,6-dichloro benzyl) -4-oxo-2- phenyl -2,3,4,5 - tetra hydro -1,5- benzothiazepine -3- ethyl carboxylate (17) , mp 202° ; ¹H nmr (deuteriochloroform) : δ 1.09(t,3H , CH₃ , J = 7.1 Hz) , 3.91 (d, 1H,CH, J = 12.0 Hz), 4.05 (m , 2H,COOCH₂) , 5.01 (d , 1H , CH, J = 12.0 Hz), 5.19 (d , 1H , CH₂ benzyl, J = 14.2 Hz) , 5.58 (d , 1H , CH₂ benzyl, J = 14.2 Hz) , 6.92- 6.98 (m, 3H, m,p-benzyl) , 7.17- 7.28 (m, 8H , 6, 7, 8 H, phenyl protons) , 7.42 (dd, 1 H, 9 H, J = 7.0, 1.2 Hz) ; ir (potassium bromide) : 680 (C-Cl), 700 (CS), 1665 (C=O ester), 1745 (C=O amide) cm⁻¹.

Anal. Calcd for C₂₅ H₂₁Cl₂N O₃ S: C, 61. 73; H, 4.35; Cl, 14. 5; N, 2. 88; S, 6.59. Found: C, 61. 84; H, 4.25; Cl, 14. 26; N, 3.06; S, 6.80.

المراجع:

1. Atwal KS, Bergey JL, Hedberg A, Moreland S. J Med Chem, 1987; 30: 635.
2. Winters MP, Subasinghe N, Wall M, Beck E, Brandt MR, Finley MF. Discovery and SAR of a novel series of 2,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyrazoles as N-type calcium channel inhibitors. Bioorg Med Chem Lett, 2014; 24(9): 2057-61.
3. Chaffman M, Brogden R N. Diltiazem: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy Drugs, 1985; 29: 387.
4. Elliott JD, Lago MA, Cousins RD, Gao A, Leber JD, Erhard KF. 1,3-Diaryllindan-2- carboxylic acids, potent and selective non-peptide endothelin receptor antagonists. J Med Chem, 1994; 37: 1553-7.
5. Piechota-Polańczyk A, Gorąca A. Influence of specific endothelin-1 receptor blockers on hemodynamic parameters and antioxidant status of plasma in LPS-induced endotoxemia. Pharmacol Rep, 2012; 64(6): 1434-41.
6. Bkaily G, Choufani S, Avedanian L, Ahmarani L, Nader M, Jacques DP. Nonpeptidic antagonists of ETA and ETB receptors reverse the ET-1-induced sustained increase of cytosolic and nuclear calcium in human aortic vascular smooth muscle cells. Can J Physiol Pharmacol, 2008; 86(8): 546-56.

7. Doherty A. Drug Dis. Today, 1996; 1(2): 60.
8. Ohkita M, Tawa M, Kitada K, Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. J Pharmacol Sci, 2012; 119(4): 302-13.
9. Webb M, Bird J E, Lui ECK, Rose PM, Serafino R, Stein P, Moreland S. BMS-182874 is a selective, nonpeptide endothelin ETA receptor antagonist J Pharmacol Exp Ther, 1995; 272(3): 1124-34.
10. Chavanpatil M D, Rajeshkumar N V, Gulati A. Determination of endothelin antagonist BMS182874 in plasma by high-performance liquid chromatography. Pharmazie, 2006; 61(6): 525-7.
11. Clozel M, Breu V, Burri K, Csal J M, Fischli W, Gray G A. Pharmacology of a nonselective ETA and ETB receptor antagonist, TAK-044 and the inhibition of myocardial infarct size in rats. Nature, 1993; 365: 759-61.
12. Kaoukis, Deftereos S, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, Panagopoulou V. The role of endothelin system in cardiovascular disease and the potential therapeutic perspectives of its inhibition. Curr Top Med Chem, 2013; 13(2): 95-114.
13. Letois B, Lancelot JC, Saturnino C, Robba M. Synthesis of *trans*-thienyl-3- ethoxycarbonyl-2,3-dihydro[1,5]benzothiazepin-4(5*H*)-ones. J Heterocyclic Chem, 1992; 29: 1769-72.
14. Ohkawa S, Fujii N, Kato K, Miyamoto M. *Brevet International* no 95 / 29900 du 9 novembre, 1995; 216.