

SYNTHÈSE DU DIMETHINDÈNE (INDENYL -  $^{14}\text{C}$ -1)

P. MESTRE, J.P. NOEL, L. PICHAT\*

Service des Molécules Marquées - CEN-SACLAY - B.P. n° 2 -  
91190 GIF-sur-YVETTE (FRANCE)A. BENAKIS - Laboratoire du Métabolisme des Médicaments -  
Pavillon des isotopes - Université de Genève (SUISSE)

## ABSTRACT

Synthesis of (1- $^{14}\text{C}$ -indenyl) dimethindene

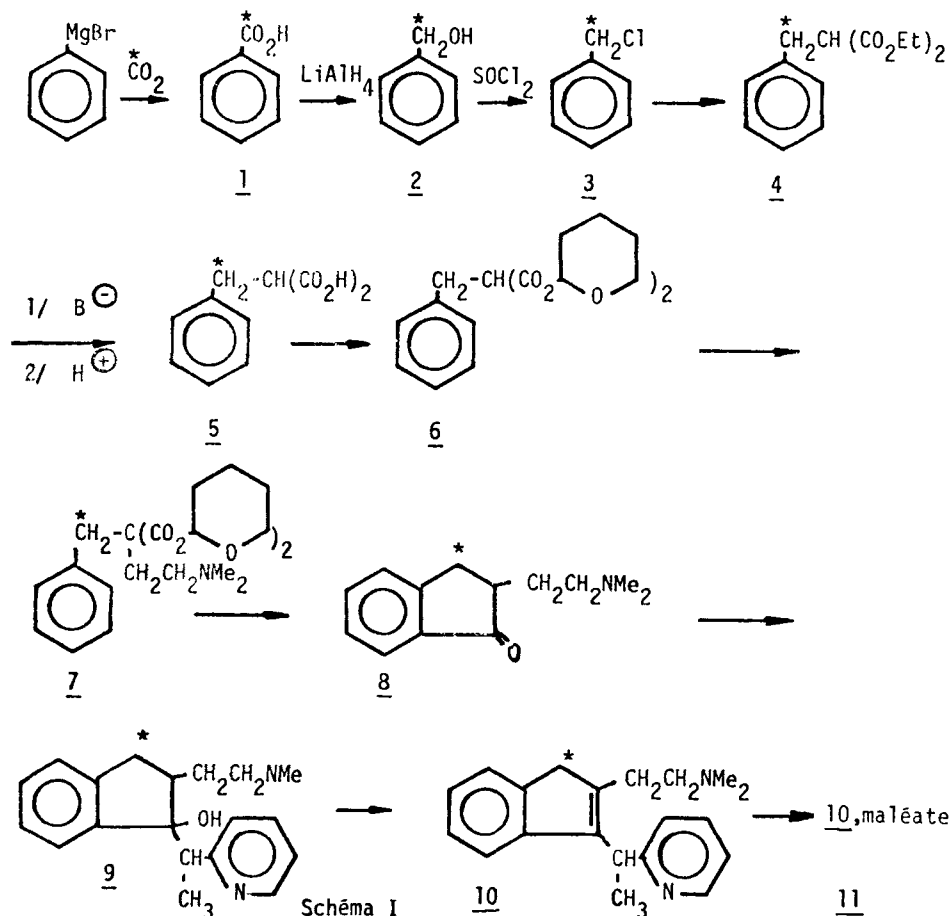
(7- $^{14}\text{C}$ ) benzyl chloride prepared from ( $^{14}\text{C}$ ) barium carbonate is condensed with diethyl sodio malonate to give diethyl (7- $^{14}\text{C}$ ) benzyl malonate : 4 in a yield of 78 %. 4 is then alkylated with 2-dimethylamino 1-chloroethane to give the diethyl dialkylmalonate : 12. 12 is saponified with sodium hydroxide, decarboxylated by treatment with hot hydrochloric acid and cyclised with polyphosphoric acid into 2-(2-dimethyl aminoethyl) 3-(1- $^{14}\text{C}$ ) indanone : 8. This indanone is condensed with 2-(2-lithioethyl) pyridine, the intermediate is dehydrated into (1- $^{14}\text{C}$  indenyl) Dimethindene which is isolated and purified as its maleate salt. Specific activity is 54 mCi/mMole. Radiochemical purity checked by TLC is better than 99%. The overall yield is 15.8 % based on barium carbonate.

Le Diméthindène 10, 11 ou [(pyridyl-2') $\alpha$ -éthyl]-3 ( $\beta$ -diméthylaminoéthyl)-2 indène est un antihistaminique dont le maléate est commercialisé sous les noms de FENISTIL<sup>®</sup>, FENOSTIL<sup>®</sup>, FORHISTAL<sup>®</sup> et qui est répertorié dans l'index Merck (1).

Afin de préciser le métabolisme et la pharmacocinétique de ce médicament il a été nécessaire de disposer de ce produit marqué au carbone 14, de préférence dans le noyau indène. Nous rapportons ici la synthèse du DIMETHINDÈNE (INDENYL  $^{14}\text{C}$ -1).

Initialement nous avons retenu le schéma réactionnel 1 qui consiste en une miniaturisation du procédé décrit dans le brevet (2).

\*To whom any correspondence should be addressed.



L'acide benzoïque  $^{14}\text{C-7}$  : 1 obtenu avec un rendement de 85 % par carbonatation du bromure de phénylmagnésium (3) est réduit ensuite en alcool benzylique  $^{14}\text{C-7}$  : 2 par  $\text{LiAlH}_4$ . Le traitement de l'alcool benzylique par  $\text{SOCl}_2$  en présence de pyridine (3) fournit le chlorure de benzyle  $^{14}\text{C-7}$  : 3 avec un rendement global quantitatif. La condensation de 3 sur le malonate d'éthyle sodé (5) conduit avec un rendement quantitatif à un mélange de (benzyl  $^{14}\text{C-7}$ ) malonate d'éthyle : 4 (78 %) et de (dibenzyl  $^{14}\text{C-7}$ ) malonate d'éthyle (15 %). La saponification de 4 donne l'acide (benzyl  $^{14}\text{C-7}$ ) malonique : 5. A partir de ce dernier selon le brevet (2) on prépare le (benzyl  $^{14}\text{C-7}$ ) malonate de tétrahydropyranyle : 6 par action du dihydropyranne en présence d'acide p-toluènesulfonique. L'alcoylation du carbanion sodé dérivé de 6 par le diméthylamino-2 chloro-1 éthane (2) donne le (benzyl  $^{14}\text{C-7}$ )-2 (diméthylamino-2 éthyl)-2 malonate de tétrahydropyranyle 7 qui est alors cyclisé par action de l'acide polyphosphorique (APP) en (diméthylamino-2 éthyl)-2 indanone-3 ( $^{14}\text{C-1}$ ) : 8.

Le rendement global de 7 à partir de 4 : 28,8 % a confirmé les données du brevet (2) et nous a conduits à modifier le schéma 1. Dans le schéma 2 on obtient l'indanone : 8 en deux étapes au lieu de quatre avec un rendement radioactif de 48 % et une pureté radiochimique de 90 %. Le passage par l'ester tétrahydropyranylique est superflu comme le laissait prévoir le travail de Schmid et collaborateurs (6).

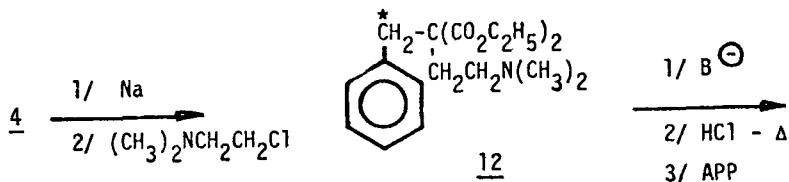
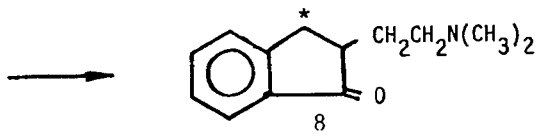


Schéma 2



Le dérivé sodé de 4 est condensé avec le diméthyl amino-2 chloro-1 éthane pour conduire au (benzyl<sup>14</sup>C-7)-2 (diméthylamino-2 éthyl)-2 malonate d'éthyle 12 qui, après saponification et acidification, est cyclisé en 8 dans l'APP.

Le dérivé lithié de l'éthyl-2 pyridine provenant de la métallation par action du phényllithium en solution benzénique, condensé avec 8 conduit au (diméthylamino-2 éthyl)-2 (pyridyl-2 éthyl-1)-3 indanol-3 (<sup>14</sup>C-1) : 9 qui n'est pas isolé et est déshydraté en milieu acide pour conduire au Diméthindène (indényl <sup>14</sup>C-1) : 10 avec un rendement de 96 %. 10 est ensuite converti en maléate : 11 par chauffage avec une solution éthanolique d'acide maléique.

Les chromatographies sur couche mince (7), le spectre de résonance magnétique nucléaire, le spectre d'absorption U.V. et le spectre de masse montrent que le Diméthindène <sup>14</sup>C est identique à un échantillon commercial de Diméthindène "froid".

L'activité spécifique, déterminée par spectrométrie de masse, est de 54 mCi/mMole.

Le rendement global de la synthèse après purification est de 15,8 % par rapport à <sup>14</sup>CO<sub>3</sub>Ba.

PARTIE EXPERIMENTALE

-----

Abréviations :

C.P.V. : chromatographie en phase vapeur  
 C.C.M. : chromatographie en couche mince  
 C.L.H.P. : chromatographie liquide à haute performance  
 R.M.N. : résonance magnétique nucléaire.  
 d : doublet - s : singulet - m : multiplet - q : quadruplet.

Acide benzoïque  $^{14}\text{C}$ -7 (3) 1

Préparé par carbonatation avec  $^{14}\text{CO}_2$  du bromure de phénylmagnésium dans l'éther, et purifié par extractions acide-basique. Rendement : 85 %/carbonate de baryum  $^{14}\text{C}$ .

Alcool benzylique  $^{14}\text{C}$ -7 (4) 2

A 844 mCi (15,2 mMoles) d'acide benzoïque  $^{14}\text{C}$ -7 en solution dans 200 ml d'éther anhydre, on ajoute lentement 1520 mg (40 mMoles) de  $\text{LiAlH}_4$  en poudre. On porte au reflux de l'éther pendant 5 heures. Après avoir détruit l'excès d'hydrure l'alcool benzylique est extrait par l'éther en continu pendant 5 heures. On obtient 839 mCi d'alcool benzylique  $^{14}\text{C}$ -7.

Chlorure de benzyle  $^{14}\text{C}$ -7 : 3

A l'alcool benzylique précédent en solution dans 12 ml d'éther anhydre, on ajoute en trois minutes 1,21 ml (17 mMoles) de chlorure de thionyle en solution dans 17,5 ml d'éther anhydre puis 0,05 ml de pyridine. Il y a formation d'un précipité. On porte au reflux 1h30. On ajoute à nouveau la même quantité de chlorure de thionyle et de pyridine et on prolonge le reflux pendant 1h30.

Le produit est contrôlé par C.C.M. sur plaque de silice Merck solvant-benzène : 100,  $r_f = 0,60$ .

L'excès de chlorure de thionyle est détruit à l'eau, on extrait à l'éther et on sèche la solution sur sulfate de magnésium anhydre.

Le rendement radioactif est quantitatif, la pureté radiochimique du produit est de 92 %.

Benzyl malonate d'éthyle (benzyl  $^{14}\text{C}$ -7) : 4

On ajoute en 20 minutes 3,1 ml (20 mMoles) de malonate d'éthyle, à la température ambiante à une solution d'éthoxyde de sodium préparée à partir de 20 ml d'éthanol anhydre et 347 mg (15,1 m atomes) de sodium, puis on agite à la température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute alors goutte à goutte 3 en solution

dans 3 ml de pentane en 20 minutes. On porte au reflux, distille le pentane et laisse au reflux pendant 20 heures. L'éthanol est éliminé à l'évaporateur rotatif sous vide. On reprend le résidu par 10 ml d'eau distillée. On extrait par trois fois 20 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur chlorure de calcium. Les produits de réaction sont contrôlés par C.P.V. et C.L.H.P.

### 1 - C.P.V.

Colonne de silicone OV1 sur "chromosorb"

- colonne : 210°C - injecteur : 260°C - détection radioactive : 3 pics - temps de rétention :

- 1 : 1,5 mn impureté
- 2 : 3,7 mn monobenzylmalonate d'éthyle
- 3 : 19 mn dibenzylmalonate d'éthyle

### 2 - C.L.H.P.

Colonne de "Microporasil" l = 25 cm - débit 2 ml/mn

- solvant d'élution : benzène 100 - détection radioactive : 3 pics - temps de rétention :

- 1 : 1 mn impureté : 5,8 %
- 2 : 2 mn dibenzylmalonate d'éthyle : 15,5 %
- 3 : 2,8 mn monobenzylmalonate d'éthyle : 78,6%

Le produit est utilisé pour la suite de la synthèse sans purification.

### Benzyl-2(diméthylamino-2 éthyl)-2 malonate d'éthyle(benzyl<sup>14</sup>C-7) : 12

A 272 mg de sodium en poudre (11,8 m atomes) (Fluka) en suspension dans 5 ml de dioxanne anhydre, on ajoute : 4 en solution dans 7 ml de dioxanne goutte à goutte et sous agitation en 25 mn. On agite ensuite 3h30 à la température ambiante.

On additionne ensuite rapidement 2690 mg (25 mMoles) de chloro-2 diméthylamino-1 éthane fraîchement préparé et on porte au reflux 4 heures.

Après refroidissement on élimine le solvant sous vide et on reprend le solide résiduel par 25 ml d'éther éthylique et 25 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite par trois fois 25 ml d'éther.

Les fractions éthérées sont jointes et extraites par trois fois 10 ml d'acide chlorhydrique 4 N. La solution acide obtenue est neutralisée à la soude et extraite par quatre fois 25 ml d'éther. La solution éthérée est séchée sur sulfate de magnésium.

On recueille 217 mCi soit un rendement radioactif de 33 % par rapport au chlorure de benzyle  $^{14}\text{C}$ -7.

#### Contrôle C.C.M.

Plaque de silice Merck F 254  
Solvant : acétate d'éthyle 100  
Rf produit 0,1  
Rf impureté 0,85

La fraction étherée résiduelle (508 mCi) après extraction chlorhydrique est contrôlée en CPV.

Colonne de silicone OV1 sur "Chromosorb"- Colonne : 210°C  
Injecteur : 260°C - Détection radioactive : 3 pics - temps  
Détection radioactive : 3 pics  
de rétention : 1) 1,5 mn impureté  
2) 3,7 mn monobenzylmalonate d'éthyle  
3) 19 mn dibenzylmalonate d'éthyle

On recycle cette fraction, ce qui permet d'obtenir un supplément de 230 mCi de composé 12, soit au total 447 mCi et un rendement de 53,2 % par rapport au chlorure de benzyle.

#### (Diméthylamino-2 éthyl)-2 indanone-3 ( $^{14}\text{C}$ -1) : 8

A 230 mCi (3,9 mMoles) du produit précédent : 12 on ajoute 904 mg (16,1 mMoles) de potasse en pastilles dissous dans 0,54 ml d'eau et 6 ml d'éthanol. On chauffe au reflux pendant 3 heures.

On porte à sec à l'évaporateur rotatif sous vide. On reprend par 2 ml d'acide chlorhydrique concentré et 5 ml d'eau. On porte à sec et on laisse sous vide 2 heures en chauffant à 80°C.

On ajoute 12 ml d'acide polyphosphorique. On chauffe lentement jusqu'à 110°C. On maintient cette température pendant 1 heure, puis on chauffe 25 minutes à 145°C jusqu'à la fin du dégagement gazeux.

Après refroidissement, on ajoute de l'eau glacée et de l'éther. On refroidit dans un bain de glace et on neutralise avec de la potasse en pastilles. On extrait ensuite par quatre fois 25 ml d'éther.

On recueille 207,5mCi soit un rendement radioactif de 90 %

Le produit est contrôlé par électrophorèse (appareil CAMAG) sur plaque de cellulose Merck.

Solution : acide acétique 0,2 M : 23 ml - acide formique  
1,5 M : 113 ml - eau : 952 ml pH 1,85 - 600 V  
7 mA.

Pureté radiochimique : 85 %

Diméthindène (indényl <sup>14</sup>C-1) : 10

A une solution (benzène + éther) refroidie par la glace de 25,7 ml de phényl lithium 0,7 M (18 mMoles) on ajoute 2,12 ml d'éthyl-2 pyridine (18,36 mMoles). On agite 3 heures à la température ambiante. On ajoute ensuite la (diméthylamino-2 éthyl)-2 indanone : 8 (207 mCi ; 3,7 mMoles) en solution dans 3,5 ml d'éther anhydre et on agite 3 jours à la température ambiante. On refroidit dans un bain de glace et on verse goutte à goutte 6 ml d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite par cinq fois 15 ml d'éther.

Les phases éthérées sont jointes et extraites par trois fois 5 ml d'acide chlorhydrique 6N. On porte ensuite la solution chlorhydrique 3 heures au reflux.

Après refroidissement on alcalinise par addition d'ammoniaque et on extrait le Diméthindène par quatre fois 50 ml d'éther.

On recueille 196 mCi soit un rendement radioactif de 96 %.

Maléate de Diméthindène (indényl <sup>14</sup>C-1) : 11

Dans un tube à centrifuger de 50 ml on dissout le Diméthindène base : 10 (196 mCi - 3,5 mMoles) dans 10 ml d'éthanol. On ajoute 409 mg (3,5 mMoles) d'acide maléique et on porte 15 minutes au reflux. On laisse une nuit au réfrigérateur.

Les cristaux obtenus sont centrifugés.

Le produit est recristallisé deux fois dans 10 ml d'éthanol, filtré puis lavé par deux fois 2 ml d'éthanol puis deux fois 2 ml d'éther.

Les cristaux sont repris dans le dichlorométhane. Le produit est décoloré par traitement au charbon actif successivement dans le dichlorométhane puis dans l'éthanol.

On recueille 80 mCi de maléate de Diméthindène soit un rendement de purification de 41 %.

Les eaux-mères contiennent encore du Diméthindène qu'il serait éventuellement possible de récupérer par chromatographie.

Contrôle du produit

## C.C.M. (7)

Plaque de silice Merck F 254

1 - dichlorométhane : 70, méthanol : 30 - R<sub>f</sub> : 0,24

2 - benzène : 60, acétone : 30, méthanol : 5, ammoniacque : 2 - R<sub>f</sub> : 0,36

3 - Méthyléthyl cétone : 80, acétone : 4, acide formique : 2, eau : 12 - R<sub>f</sub> : 0,13.

Avec ces trois systèmes de solvants, la pureté radiochimique du produit est de 99 %.

Spectre U.V.

Le spectre est mesuré sur le produit en solution dans le méthanol.

$\lambda_1$  max : 257 nm -  $\lambda_2$  max : 209 nm  
concentration : 0,2 mg/ml et 0,002 mg/ml.

Spectre conforme au spectre du produit témoin inactif.

Spectre R.M.N.

Le spectre R.M.N. proton du produit est mesuré dans le dichlorométhane deutérié ; concentration : 130 mg/ml.

Le spectre est calé par rapport au dichlorométhane à 5,25 ppm.

Le spectre est identique à celui obtenu avec le produit témoin inactif.

$\delta$  : 1,70 (d : CH<sub>3</sub>) ;  $\delta$  : 2,75 (s : N  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ) ;  $\delta$  : 2,05 (m : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)  
 $\delta$  : 3,30 (s : CH<sub>2</sub>-<sup>14</sup>C-1) ;  $\delta$  : 4,40 (q : CH) ;  
 $\delta$  : 6,05 (s : HC=CH-COO) ;  $\delta$  : 7,15 8,45 (m : protons aromatiques)

Spectre de masse

Les spectres de masse des produits inactifs et marqués (figures I et II) sont obtenus par introduction directe des échantillons avec une tension d'ionisation de 70 eV. sur un appareil Varian C H 7.

Le pic de masse du Diméthindène apparaît m/e 292 un pic important identifié m/e 234. (Départ de CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Le pic de base est m/e = 58 (CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



MALEATE DE DIMETHINDENE 13/10/79

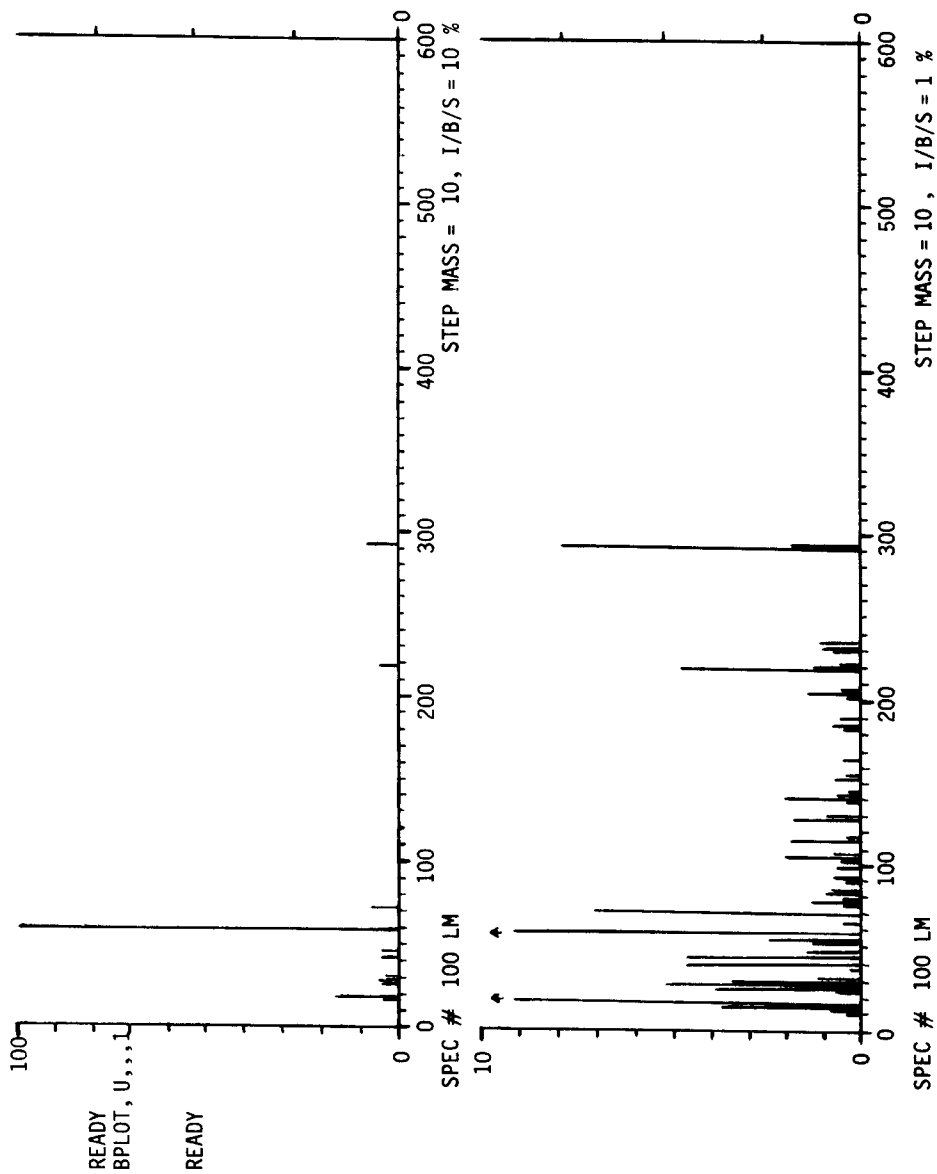


Figure 1

MALEATE DE DIMETHINDENE <sup>14</sup>C 17/10/79

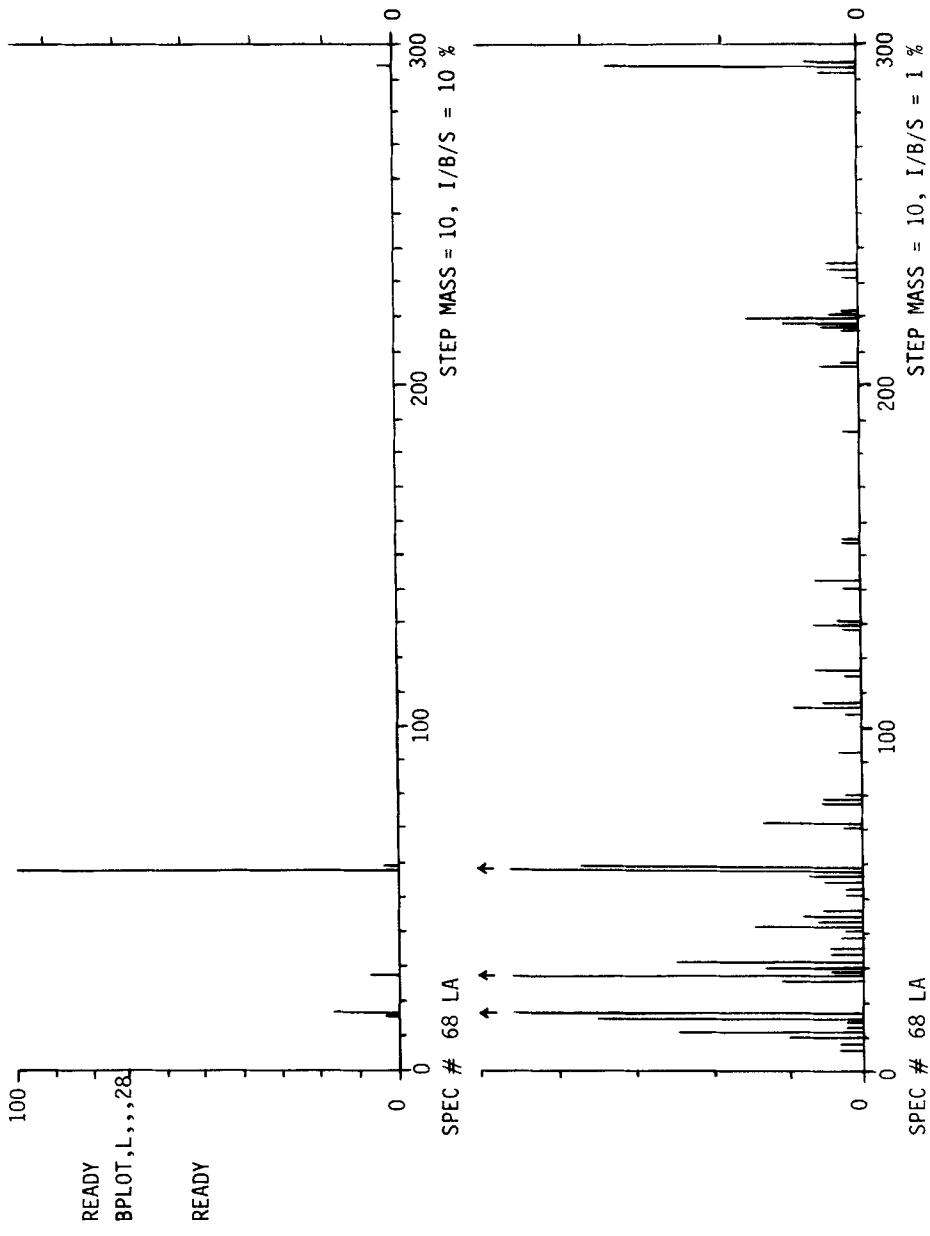


Figure 2

Le spectre du produit <sup>14</sup>C est identique à celui du témoin inactif : pic de masse m/e 292 et 294, pic m/e 234 et 236, pic de base m/e 58.

L'activité spécifique déduite de ces spectres est de 54 mCi/mMole.

#### B I B L I O G R A P H I E

- 1 - The Index MERCK - 9th Edition - Merck and Co, Inc. 1976 Rahway N.J. USA - 3 202
- 2 - C.F. HUEBNER - US Patent 2,970,149 (1961) to Ciba.
- 3 - C. BARET, L. PICHAT - Bull. Soc. Chim. Fr - 18, 580, (1951)
- 4 - L. PICHAT, Ph. CARBONNIER - Rapport CEA n° 1148 (1959)
- 5 - C.S. MARVEL - Org. Synth. Coll. 3, 705 (1955)
- 6 - H.J. SCHMID, A. HUNGER, K. HOFFMAN - Helv. Chim. Acta, 39, 607 (1956)
- 7 - L. REIO - J. Chromatography, 68, 183 (1972)

#### REMERCIEMENTS

Cette synthèse a été réalisée grâce à l'appui de la Société ZYMA S.A., Nyon, Suisse. Les auteurs prient la direction scientifique de trouver ici leurs remerciements.