



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0032271

(51)⁷ C07C 209/00; C07C 211/38; C07C
209/08

(13) B

(21) 1-2019-07132

(22) 17/12/2019

(45) 25/06/2022 411

(43) 25/02/2020 383A

(73) Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng Sản xuất thuốc - Học viện Quân y (VN)
158A, đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Nguyễn Thị Hồng Thắm (VN); Ngô
Sỹ Thịnh (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ MEMANTIN HYDROCLORUA

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua (I) có quy trình thao tác đơn giản, giảm được số bước tối đa của quá trình tổng hợp, tiết kiệm được nguyên liệu, rút ngắn thời gian thao tác, nâng cao hiệu suất quy trình.

Theo giải pháp này, memantin hydroclorua (I) được tổng hợp bao gồm các bước: i) cho 1,3-dimetyl-amanadin (II) tác dụng với axit nitric ở nhiệt độ từ 20-25°C sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với axetylamit ở 70°C để được N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), ii) deaxetyl hoá trong môi trường kiềm và iii) tạo muối hợp chất này với dung dịch HCl 5N để cho sản phẩm I.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

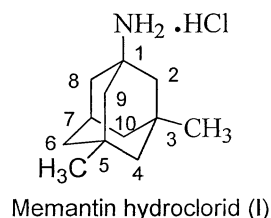
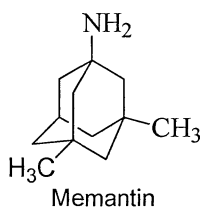
Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế memantin hydroclorua (I), thực hiện chỉ trong hai bước phản ứng, bằng cách cho 1,3-dimetyl-adamantan (II) tác dụng với axetonitril trong axit nitric để được N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), tiếp theo là deaxetyl hóa III thành memantin và tạo memantin hydroclorua với dung dịch HCl.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Memantin hydroclorua (tên khoa học 3,5-dimethyltricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amine hydroclorua) là chất có tác dụng chống co thắt (antispasmodic), tăng trương lực (myotonolytic), chống Parkinson (antiparkinsonian), giãn cơ (muscle relaxant), hiện đang được sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimers và Parkinson với các biệt dược Akatinol (Merc), Namenda (Mỹ), Ebixa (Hà lan), A-xura... Memantin được FDA phê chuẩn để đưa vào điều trị Alzheimer từ năm 2003.

Memantin là một dẫn xuất của amantadin được sử dụng phổ biến trong việc điều trị chứng sa sút trí tuệ và hoạt động như một chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartate. Memantin ở nồng độ cao có thể ức chế được lý, cơ chế tónh mềm dẻo của khớp thần kinh được cho là tiềm ẩn trong học tập và trí nhớ. Memantin có thể cải thiện chức năng thần kinh ở bệnh Alzheimer và cũng ngăn chặn các hoạt động glutamat có thể làm hỏng thêm các tế bào thần kinh. Một số nghiên cứu đó chỉ ra rằng kết hợp memantin với một chất ức chế enzym cholinesterase có thể cho kết quả có lợi trong điều trị bệnh. Dạng sử dụng của memantin là muối với axit hydroclorua của nó có tên là memantin hydroclorua.

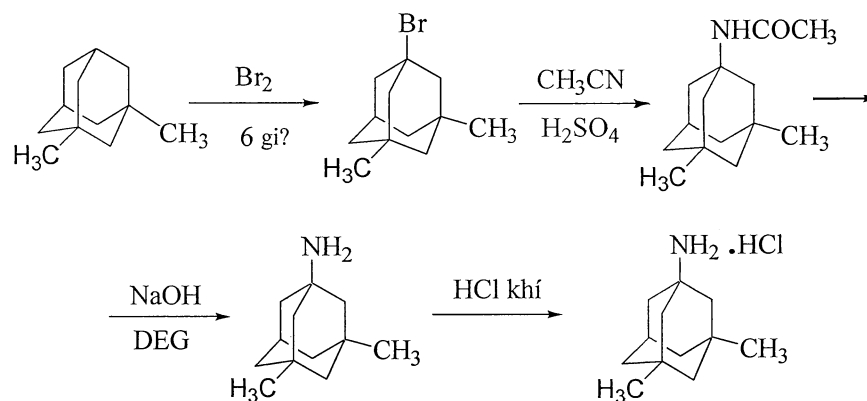
Công thức của memantin và memantin hydroclorua (I):



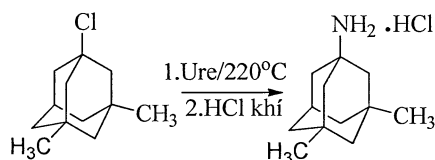
Có rất nhiều công trình công bố về việc tổng hợp memantin và memantin hydroclorua, đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là đi từ 1,3-dimetyl-adamantan và dẫn xuất halogeno hoặc hydroxyl của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguyên liệu như nhau là 1,3-dimetyl-adamantan hay 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan nhưng bằng các điều kiện phản ứng khác nhau, tác

nhân, xúc tác, dung môi khác nhau cũng như giải pháp triển khai, xử lý phản ứng khác nhau thì đưa ra các quy trình điều chế có hiệu quả kinh tế cũng khác xa nhau. Sau đây là những phương pháp tổng hợp memantin và memantin hydroclorua đã được công bố:

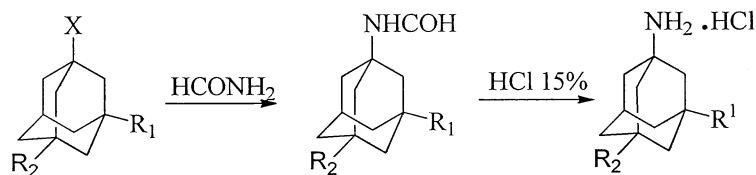
(1) Năm 1968, lần đầu tiên quy trình tổng hợp memantin hydroclorua được Krumkalns Eriks và cộng sự công bố (patent Mỹ số U. S. 3,391,142 A) từ 1,3-dimetyl-adamantan theo sơ đồ phản ứng sau, với tổng hiệu suất của cả quá trình là 54% :



(2) Năm 1978, Arthur Scherm, và cộng sự (patent Mỹ U. S. 4,122,193A) đã điều chế 1-amino-3,5-dimetyl-adamantan hydroclorua đi từ 1-clo-3,5-dimetyl-adamantan và ure, phản ứng nung khan được tiến hành ở nhiệt độ 220°C trong 40 phút. Sản phẩm phản ứng được kiềm hóa, chiết lại bằng ete, sau đó sản phẩm được xử lý với khí HCl để được memantin hydroclorua. Hiệu suất của toàn quá trình là 78%.

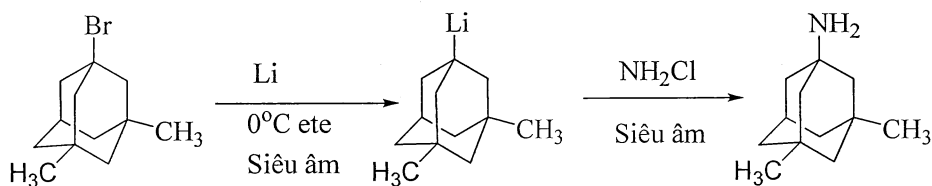


(3) Năm 1991, Joachim Bormann, Markus R. Gold, Wolfgang Schatton (patent Mỹ U.S. 5,061,703A) đưa ra phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất của memantin hydroclorua. Theo đó, quá trình tổng hợp memantin hydroclorua gồm 2 bước: cho 1-halogeno-3,5-diankyl-adamantan tác dụng với formamit tiếp sau đó là xử lý với dung dịch axit clohydric 15% trong 24 giờ trên nhiệt độ hồi lưu, thu được memantin hydroclorua với hiệu suất 57%.

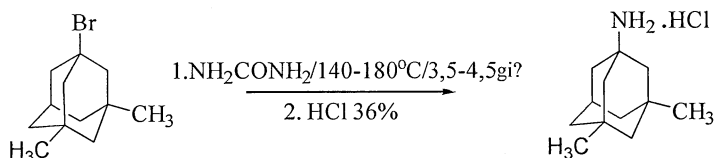


R^1, R^2 : ankylthấp; X: Cl, Br.

(4) Năm 1997, George A. Kraus và cộng sự (patent Mỹ U.S. 5,599,998A) đã đưa ra một phương pháp tổng hợp memantin đi từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan bằng cách cho tác dụng với Liti kim loại sau đó là với cloramin (NH_2Cl) trong một dung môi hữu cơ (chẳng hạn như ete) dưới tác dụng của sóng siêu âm, kết quả thu được memantin hiệu suất 48%.



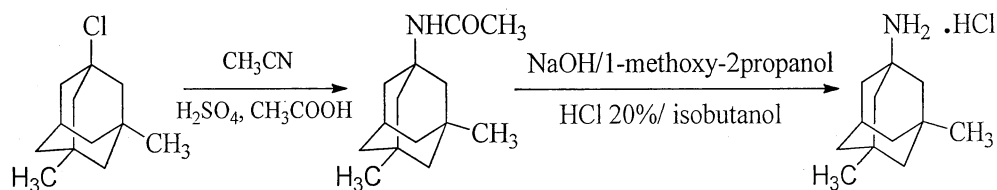
(5) Năm 2004, Các nhà khoa học Trung quốc công bố bằng sáng chế độc quyền (patent Trung quốc CN 1,544,415) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure bằng phương pháp nung khan không dung môi ở nhiệt độ từ 150-180°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được memantin hydroclorua với hiệu suất khoảng 51-59%.



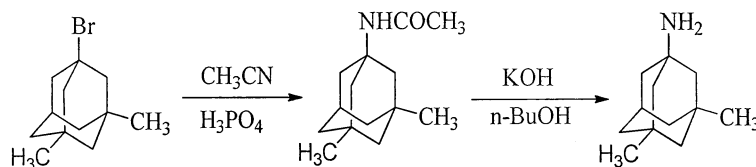
(6) Năm 2006, Các nhà khoa học Trung quốc công bố bằng sáng chế độc quyền (patent Trung quốc CN 1,267,403C) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure ở các tỷ lệ khác nhau bằng phương pháp nung chảy không dung môi ở nhiệt độ từ 140-180°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được memantin hydroclorua với hiệu suất khoảng 51-60%.

(7) Năm 2006, bằng sáng chế Mỹ (patent Mỹ U.S. Pub App. 2006/025885) đưa ra quy trình để tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-clo-3,5-dimetyl-adamantan và axetonitril trong hỗn hợp axit sulfuric và axit axetic để cho 1-axetamido-3,5-dimetyl-adamantan và sau đó thủy phân tạo sản phẩm trong natri hydroxit với các dung môi khác nhau (VD: 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxi-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol). Sau đó được xử

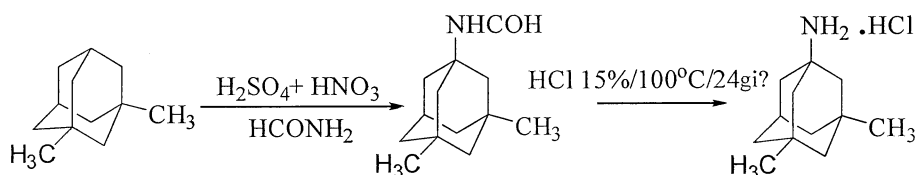
lý với khí axit clohydric 20% trong isobutanol để chuyển thành dạng memantin hydroclorua.



(8) Năm 2006, Valeriano Merli và các cộng sự (patent Quốc tế WO 2006076562A1) đã đưa ra một quy trình tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-clo-3,5-dimetyl-adamantan, axetonitril và axit photphoric qua hợp chất trung gian 1-axetamido-3,5-dimetyl-adamantan, sau đó tiến hành thủy phân trong môi trường kali hydroxit trong dung môi là rượu butylic. Hiệu suất tổng gộp của phương pháp là 74%.

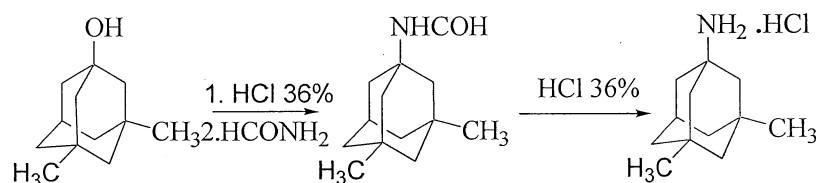


(9) Năm 2006, Andrey, A. Fokin; Peter, R. Schreiner (patent Đức DE 102006009279 A1) công bố một bằng sáng chế độc quyền về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1,3-dimetyl-adamantan, formamit trong hỗn hợp gồm H₂SO₄ 98% và HNO₃ 65% ở 0°C trong thời gian 16-20 giờ (khuấy 0°C qua đêm) và tiếp đó 90 phút ở nhiệt độ phòng để được dẫn xuất 1-formyl-1,3-dimetyl-adamantan (tinh chế bằng sắc ký cột hiệu suất 89,3%), tiếp đó deformyl hoá với axit HCl 15% trong thời gian 24 giờ tạo ra memantin hydroclorua với hiệu suất 80%. Tổng hiệu suất 71%.



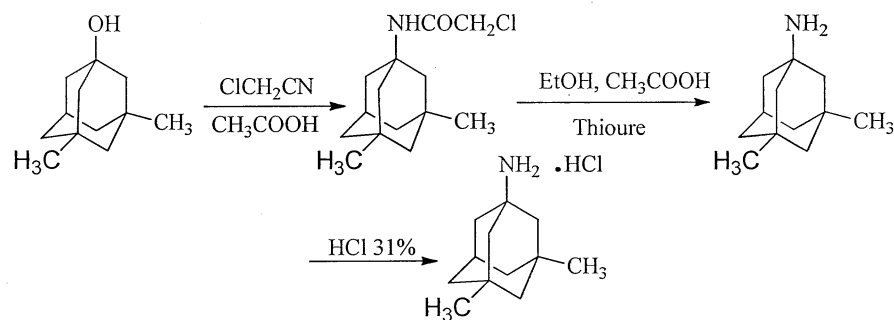
Trên cơ sở của phương pháp này nhiều nhóm nghiên cứu với những giải pháp cải tiến cũng đã được công bố trong một loạt các đơn và/hoặc bằng sáng chế độc quyền sáng chế (WO 2007101536 A1; EP 1989175A1; US 8,138,375 B2; WO 2006010362; WO 2009115334 A2; WO 2010083996 A1; EP 2 103 597 A1). Điều ngạc nhiên là tất cả các công bố này đều thực hiện phản ứng formyl hoá ở 0°C hoặc 0-5°C trong thời gian rất dài (duy trì qua đêm).

(10) Năm 2007, Reddy và cộng sự (Organic Process Research & Development. 11(2), pp. 268-269) thực hiện việc tổng hợp memantin hydroclorua bằng cách cho 1-hydroxy-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với HCl đặc để cho 1-clo-3,5-dimetyl-adamantan tiếp đó cho hợp chất này tác dụng với formamit trong dung môi có thể là cồn như (metanol, etanol, butanol,...) hoặc xeton như (axeton), nhiệt độ phản ứng duy trì trong khoảng 120-160°C (trong bình chịu áp suất !) để cho hợp chất trung gian 1-formamido-3,5-dimetyl-adamantan. Sau đó thủy phân hợp chất mới tạo thành trong môi trường axit HCl 36%. Hiệu suất tổng gộp của cả quá trình là 58%.



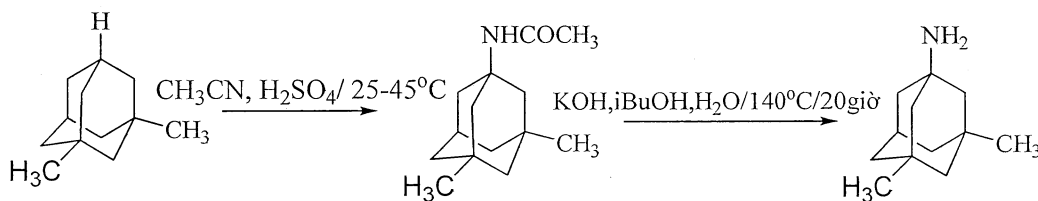
(11) Năm 2008, Fuli Zhang và CS công bố bằng sáng chế độc quyền Mỹ (patent Mỹ US 7,355,080 B2) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure trong dung môi là axit formic có nồng độ khác nhau ở nhiệt độ từ 80°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được sản phẩm với hiệu suất khoảng 69%.

(12) Năm 2009, Schickaneder và cộng sự đã công bố (patent Mỹ U. S. 20090082596A1) phương pháp điều chế các dẫn xuất adamantylamin từ 1-hydroxy-3,5-dimetyl-adamantan trong 3 bước theo sơ đồ phản ứng sau:.



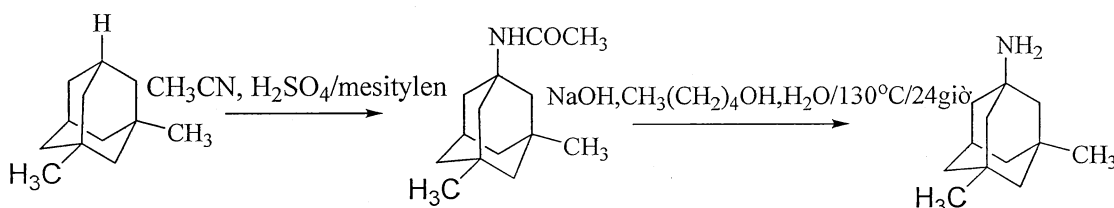
Kết quả nghiên cứu của Schickaneder cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất 2-clo-N-(3,5-dimetyl-adamantan-1-yl)axetamit đạt từ 69,9-96,91%, bước thủy phân tạo memantin bazơ là 74,5%, hiệu suất quá trình tạo muối memantin hydroclorua là 69,2%.

(13) Năm 2014, Agarwal, Nand Lal và cộng sự (patent Quốc tế WO 20142024202 A1) đã công bố phương pháp điều chế memantin từ 3,5-dimethyl-adamantan trong 2 bước theo sơ đồ phản ứng sau:



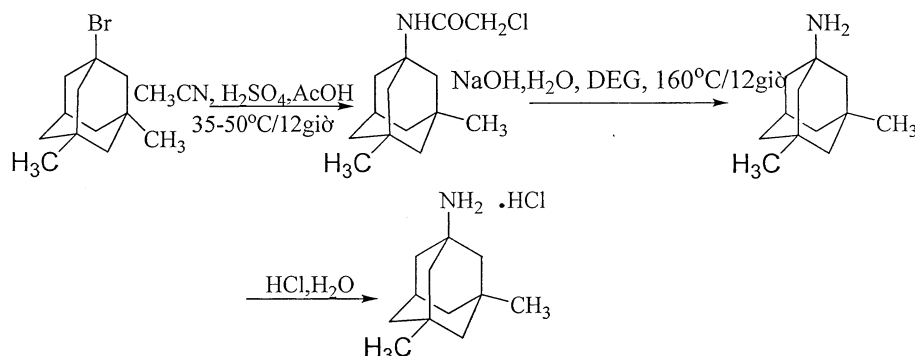
Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimethyl-adamantan-1-yl)axetamid đạt được là rất thấp.

(14) Năm 2014, Shimo, Tetsuya công bố patent về tổng hợp memantin từ 3,5-dimethyl-adamantan (patent Quốc tế WO 2014115638 A1) trong 2 bước theo sơ đồ phản ứng sau:.

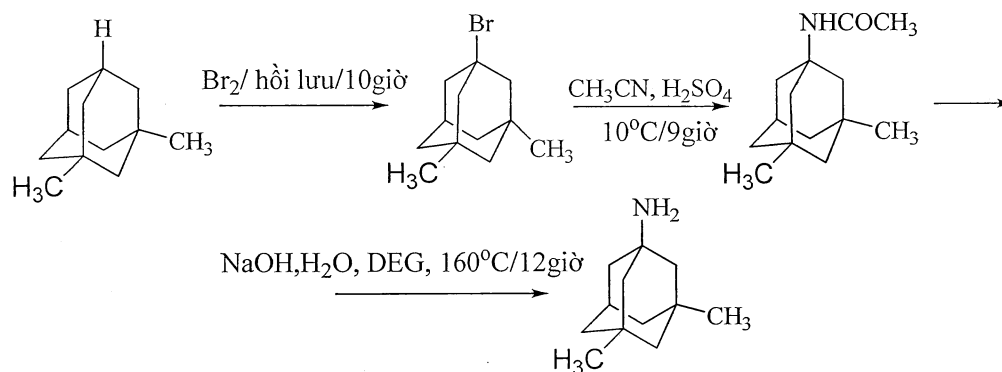


Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimethyl-adamantan-1-yl)axetamid đạt được là 80% và giai đoạn 2 là 100%.

(15) Cũng trong năm 2014, Liu Xingchao và cộng sự (patent Trung quốc CN 103553932) đã công bố phương pháp điều chế memantin hydroclorua từ 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan trong 3 bước theo sơ đồ phản ứng sau:

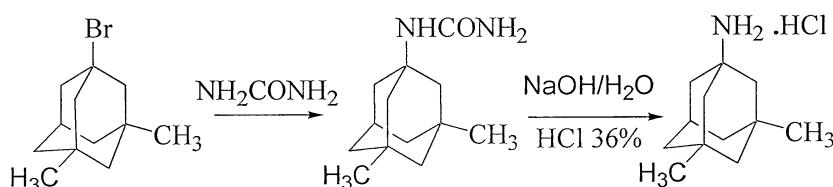


(16) Cũng trong năm 2014, Peng, Chao (patent Trung quốc CN 103553932) đã công bố phương pháp điều chế memantin từ 3,5-dimetyl-adamantan trong 3 bước phản ứng theo sơ đồ phản ứng sau:.

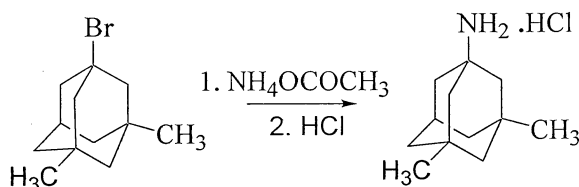


Với hiệu suất giai đoạn 1 là 88%, giai đoạn 2 là 94%

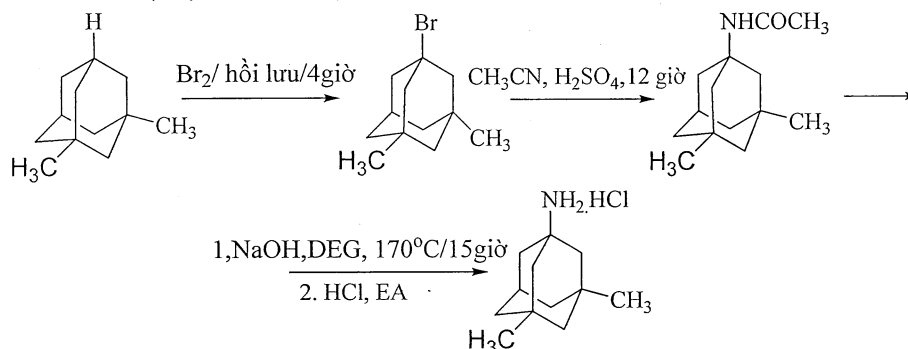
(17) Năm 2014, người Trung quốc (patent Trung quốc CN 103,664,640 A) đã thực hiện việc tổng hợp memantin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với ure trong dung môi các ancol khác nhau ở 20-200°C (trong bình chịu áp lực) trong thời gian từ 15-48 giờ để cho hợp chất trung gian 1-uredo-3,5-dimetyl-adamantan. Sau đó thủy phân hợp chất mới tạo thành trong dung dịch NaOH ở các nhiệt độ khác nhau từ 50-200°C trong thời gian 12-24 giờ (trong bình chịu áp lực) sau đó tạo muối với axit HCl trong isopropanol thu được memantin hydroclorua với hiệu suất đạt từ 58-85%.



(18) Năm 2015, các tác giả Trung quốc (patent Trung quốc CN 104,447,352 A) đã thực hiện việc tổng hợp memantin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với amoni axetat trong N-dimetylformamit trong dimetyl-formamit ở 150°C, sau đó xử lý với HCl 2N để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (90%).



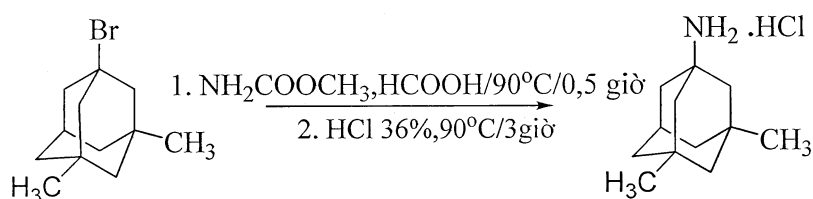
(19) Năm 2015, Zheng, L. và cộng sự công bố phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của khung adamantan trong đó có amantadin hydroclorua (J. Pharm. & Biomed. Sci. 2015, 05(04), 276-290) đi từ dimetyl-adamantan với sơ đồ phản ứng



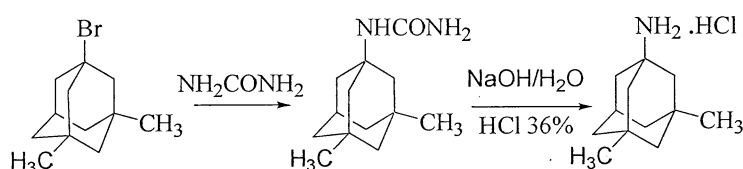
sau:

Với hiệu suất giai đoạn điều chế 1-axetamido-3,5-dimetyl-adaman) là 88%, giai đoạn tạo amantadin hydroclorua là 63%.

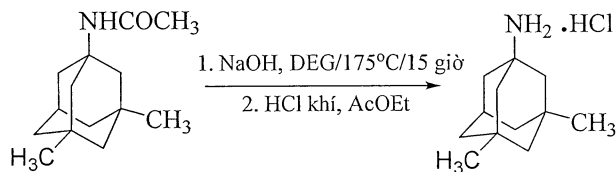
(20) Năm 2016, các nhà KH Trung quốc (patent Trung quốc CN 103833555 B) đã thực hiện việc điều chế memantin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với metyl carbamat trong axit formic ở 90°C, sau đó xử lý với HCl 36% để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (75-87%).



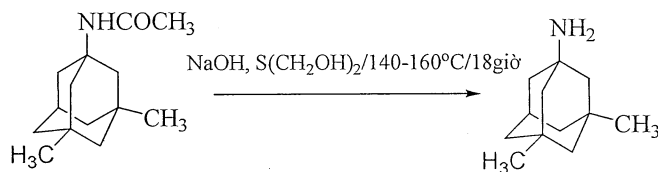
(21) Năm 2017, Kazuyuki Sugawara và CS (patent Nhật bản JP 2017039656 A) đã tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và urea bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với ure trong dung môi DMA, ở 140°C trong thời gian từ 2-8 giờ để cho hợp chất trung gian 1-uredo-3,5-dimetyl-adamantan. Sau đó thủy phân hợp chất mới tạo thành với NaOH trong một số dung môi khác nhau ở các nhiệt độ khác nhau từ 120-140°C trong thời gian 2-23 giờ, sau đó tạo muối với axit HCl đặc thu được memantin hydroclorua với hiệu suất đạt từ 47-97%.



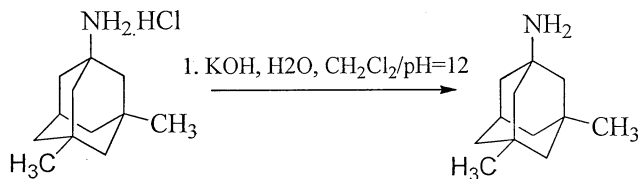
(22) Năm 2017, Suzuki Naoto và CS (patent Nhật bản JP 2017114820 A) công bố bằng sáng chế điều chế amantadin hydroclorua từ 1-axetyl-amido-3,5-dimetyl-adamantan với hiệu suất đạt 90% theo sơ đồ phản ứng sau đây:



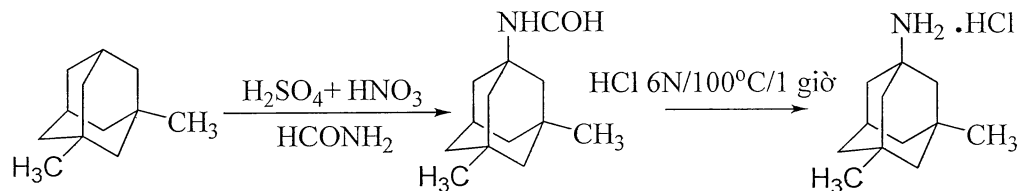
(23) Cũng năm 2017, Su, Xu; Xu Wei công bố sáng chế về điều chế memantin bazơ đi từ 1-axetamido-3,5-dimetyl-adamantan (patent Trung quốc CN 106946713, 2017) theo sơ đồ phản ứng sau đây:



(24) Năm 2019 Wertjes William C. công bố giải pháp (*J. Am. Chem. Soc.* 141 (1), 163-167 (2019) chuyển amantadin hydroclorua thành amantadin bazơ theo sơ đồ sau đây:



(25) Năm 2019, Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và CS (patent Việt nam VN 21903) đã tổng hợp amantadin hydroclorua đi từ 1,3-dimetyl-adamantan, bằng cách cho 1,3-dimetyl-adamantan tác dụng với hỗn hợp gồm H₂SO₄ 98% và HNO₃ 65% ở 20-25°C trong thời gian 6,5 giờ và tiếp đó với formamit ở 50-55 °C trong 1,5 giờ để được dẫn xuất 1-formyl-1,3-dimetyl-adamantan với hiệu suất 97%), tiếp đó deformyl hoá với axit HCl 6N trong thời gian 1 giờ tạo ra memantin hydroclorua với hiệu suất 83%. Tổng hiệu suất >80%.



Qua các phương pháp liệt kê nêu trên cho thấy: nhiều phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua đã được công bố, trong số này đa số đều đi từ nguyên liệu đầu là 1,3-dimetyl-adamantan hoặc 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan, đi qua các hợp chất trung gian 1-axetyl-amido-3,5-dimetyl-adamantan hoặc 1-formamido-3,5-dimetyl-adamantan, quy trình thực hiện trong 2-4 bước phản ứng, bằng các phương pháp khác nhau, với các kỹ thuật cũng khác nhau và thông thường quy trình càng nhiều bước thì hiệu suất tổng gộp của cả quá trình càng giảm. Nhìn chung hiệu suất tổng gộp thu được của hợp chất này còn chưa cao (khoảng 55-75%); ngoài ra có nhiều quy trình thao tác còn phức tạp, sử dụng hoá chất loại đắt tiền, không thông dụng hoặc hoá chất độc hại có thể gây ô nhiễm môi trường, tiêu tốn hoá chất quá nhiều (nhiều hơn mức cần thiết), có nhiều quy trình cần thao tác ở nhiệt độ thấp ($0-5^{\circ}\text{C}$), thời gian dài (qua đêm), thực hiện trong chân không, tiêu tốn năng lượng quá lãng phí, không kinh tế.

Do các ưu nhược điểm nêu trên nên trong sản xuất memantin, memantin hydroclorua vẫn có nhu cầu nghiên cứu và phát triển các phương pháp mới để khắc phục, loại trừ được các nhược điểm như: phản ứng phải thực hiện ở nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp, áp suất lớn hoặc hoặc tiến hành trong chân không, phải sử dụng các loại nguyên phụ liệu, xúc tác đắt tiền, không bền vững, độc tính cao, khó kiểm trên thị trường, hoặc phải thực hiện phản ứng và xử lý, tách, tinh chế chất trung gian, cũng như sản phẩm theo một quy trình phức tạp, tốn kém (chạy sắc ký cột) hoặc phải thực hiện một quy trình có nhiều giai đoạn, thời gian phản ứng kéo dài của các phương pháp nêu trên, nghĩa là xây dựng được quy trình sản xuất memantin hydroclorua đơn giản, ít bước, ổn định, an toàn, hiệu quả hơn (hiệu suất cao để có thể hạ giá thành) là một yêu cầu cần phải được chú ý.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chủ yếu của sáng chế này là:

1- Đề xuất quy trình tổng hợp memantin hydroclorua đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy trình, có các thông số kỹ thuật tối ưu, nhờ đó có thể nâng cao hiệu suất tổng gộp của cả quy trình.

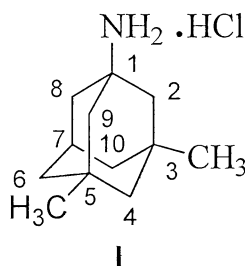
2- Theo sáng chế trong quy trình không sử dụng các loại hóa chất độc hại như dạng brom lỏng, oleum, các chất gây ô nhiễm môi trường. Không thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ cao, áp suất lớn, cũng như kỹ thuật thao tác phức tạp.

3- Không sử dụng dung môi độc hại, dễ cháy nổ để xử lý, phân lập, tách,

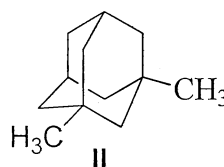
tính chế các chất trung gian cũng như sản phẩm.

4- Tối ưu hóa các thông số ảnh hưởng tới hiệu suất thu nhận sản phẩm của từng giai đoạn trong quy trình (nhiệt độ, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của các tác nhân sử dụng trong phản ứng, lượng nguyên liệu sử dụng) nhằm làm giảm việc sử dụng dư thừa và không hiệu quả các nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường, nâng cao hiệu suất của cả quá trình.

Cụ thể sáng chế đưa ra phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua(I):

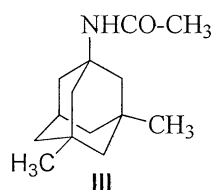


xuất phát từ 1,3-dimetyl-adamantan (II):



trong hai bước phản ứng là:

i) cho II tác dụng với axetonitril và axit nitric trong một bước để thu được *N*-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III):



ii) deaxetyl hóa hợp chất mới tạo thành III này với dung dịch NaOH trong hỗn hợp propylen glycol (PG) và nước để cho memantin, tiếp đó cho tạo muối với dung dịch axit clohydric 5N để thu được sản phẩm memantin hydroclorua (I). Quy trình cũng có thể tiến hành trong một bước, không cần

phân lập tinh chế lấy ra hợp chất trung gian III để vừa tiết kiệm thời gian thao tác vừa nâng cao hiệu suất của quy trình, hiệu suất tổng gộp của cả quy trình là 86%.

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình tổng hợp theo sáng chế được thực hiện qua hai bước như sau:

i- Bước thứ nhất là điều chế N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III): bằng cách axetylamido hoá liên kết C-H trên cacbon bậc ba chứa trong phân tử 1,3-dimetyladamantan (II), theo đó cho hợp chất II tác dụng với axit nitric (vừa là tác nhân vừa là xúc tác) lúc đầu ở nhiệt độ từ 25-30°C trong 0,5 giờ, tiếp theo là ở nhiệt độ này cho axetonitril hỗn hợp trong thời gian 0,5 giờ, nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 70°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 2,5 giờ, Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian III vừa có thể dùng hỗn hợp nước-diclometan để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian hợp chất N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), sau đó dịch diclometan được cất loại dung môi để thu được sản phẩm III với hiệu suất gần 98%, sản phẩm này có chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo mà không cần phải phân lập và tinh chế gì thêm.

ii - Bước thứ hai là tổng hợp memantin hydroclorua (I): Bằng cách cho hợp chất III nhận được ở trên deaxetyl hóa thành memantin và tạo muối thành memantin hydroclorua (I) với dung dịch NaOH trong hỗn hợp propylen glycol (PG) và nước để cho memantin, tiếp đó cho tạo muối với dung dịch axit clohydric 5 N để thu được sản phẩm memantine hydroclorua (I).

Theo một phương án của sáng chế thì trong bước thứ nhất tạo N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan (III) từ 1,3-dimetyladamantan (II) và axetonitril được thực hiện trong axit nitric (axit nitric vừa là tác nhân vừa là xúc tác) ở nhiệt độ 25-30°C với thời gian 1 giờ và sau đó với axetonitril ở 70°C trong 2,5 giờ. Tỷ lệ mol sử dụng giữa axit nitric : axetonitril : 1,3-dimetyl-adamantan trong phản ứng là 7 : 10 : 1.

Theo một phương án khác của sáng chế, việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III) sau phản ứng cũng được đơn giản hóa: bằng cách đổ vào nước – đá rồi chiết với diclometan, sau đó làm khan và cất loại dung môi để thu được hợp chất trung gian III, hợp chất thu được có chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo mà không cần phải xử lý hoặc tinh chế gì thêm.

Theo một phương án khác của sáng chế, trong bước thứ hai, bước deaxetyl hóa III thành memantin được thực hiện với dung dịch NaOH trong hỗn hợp nước-propylen glycol ở 130 °C trong 8 giờ và tạo muối memantin hydroclorua (I) với dung dịch HCl 5N.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế trong bước thứ hai, sau khi deaxetyl hóa III để được memantin thì việc xử lý, tách, tinh chế và loại tạp chất khỏi sản phẩm được thực hiện trên cơ sở loại các tạp chất bằng nước và chiết bằng diclometan và tạo muối thành memantin hydroclorua (I) với axit clohydric 5N.

Theo đây:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 3 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 20–25°C vừa khuấy vừa cho 1 phần khối lượng 1,3-dimetyl adamantan vào 2,7 phần khối lượng axit nitric, duy trì ở nhiệt độ dưới 30 °C trong 1 giờ. Tiếp theo đó nhỏ giọt từ từ 2,53 phần khối lượng axetonitril vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ, sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 70°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 2,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ 5-10°C). Tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 12 phần khối lượng H₂O đá, chiết hỗn hợp này với 18 phần khối lượng diclometan, pha dịch hữu cơ được rửa lại với nước. Dịch hữu cơ được làm khan với Na₂SO₄, lọc loại Na₂SO₄, dịch hữu cơ được cô cạn đến khô thu được 1,32 phần khối lượng N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan, (hiệu suất 97,68%), sản phẩm này đạt yêu cầu làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm.

Giai đoạn 2: Cho 1 phần khối lượng N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan (III) thu được ở trên vào hỗn dịch của 0,73 phần khối lượng NaOH, 0,45 phần khối lượng nước và 2,4 phần khối lượng propylen glycol (PG) đã được hòa tan, sau đó làm nóng lên đến 130°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 8 giờ, tiếp đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và vừa khuấy vừa đổ từ vào 18 phần khối lượng nước-đá, theo đó chiết hỗn hợp này với 23 phần khối lượng diclometan, pha diclometan được rửa lại với nước cất sau đó cất loại 2/3 dung môi. Cho vào cặn còn lại 5,5 phần khối lượng HCl 5 N sau đó nâng nhiệt độ lên 50-60°C và khuấy duy trì trong vòng 1 giờ. Cất loại nước trong áp suất giảm thu được bột trắng, cho vào bột này 1,3 phần khối lượng etyl axetat, khuấy và làm nóng hỗn hợp lên 50-60 °C trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống 0-5°C trong 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc và tinh chế lại trong hỗn hợp dung môi etanol- etyl axetat = 5 : 4 thu được 0,85 phần khối lượng memantin hydroclorua (hiệu suất 86,79%).

Nhũ dịch được làm lạnh xuống 5-10°C trong thời gian 1 giờ, tủa tạo ra được lọc và kết tinh lại trong hỗn hợp metanol-ethylacetat. Sau đó sấy khô ở tủ sấy chân không nhiệt độ 60°C thu được 0,86 phần khối lượng memantin hydroclorua, hiệu suất 83,88%, sản phẩm đến 300°C vẫn chưa chảy mà thăng hoa.

Phương pháp điều chế memantin hydroclorua (I) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều ưu việt: quy trình ít bước, không phải phân lập tinh chế sản phẩm trung gian phức tạp; sử dụng nguyên liệu tỷ lệ hợp lý, tiết kiệm, không sử dụng nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường...vv), nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất tổng gộp của quá trình sản xuất I của giải pháp đạt được là 84,77% (khi tiến hành quy trình làm hai giai đoạn riêng biệt) và 85,64% (khi tiến hành gộp cả hai giai đoạn trong một thiết bị -one-pot), có thể nói là hiệu suất cao nhất.

Ví dụ thực hiện của sáng chế

Sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua việc tham khảo một số ví dụ sau đây, nhưng điều đó không có nghĩa là giá trị của sáng chế chỉ bó hẹp ở các ví dụ được nêu mà với phương pháp tổng quát này có thể dùng để điều chế memantin hydroclorua (I) với các điều kiện đề cập trong nội dung bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ 1: Tổng hợp N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III) từ 1,3-dimetyl-adamantan (II)

Trong bình cầu 3 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 25-30°C cho 15 ml (0,35 mol) HNO₃ vào và vừa khuấy vừa cho từ từ 9,5 ml (0,05 mol) 1,3-dimetyl adamantan 98% vào, duy trì ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ. Tiếp theo đó, ở nhiệt độ này nhỏ giọt từ từ 26 ml 0,5 mol) axetonitril vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ, sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 70°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 2,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ 5-10°C). tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 200 ml nước-đá, chiết hỗn hợp này với 350 ml diclometan, pha dịch hữu cơ được rửa lại với nước. Dịch hữu cơ được làm khan với Na₂SO₄, lọc loại Na₂SO₄, dịch hữu cơ được cô cạn đến khô thu được 10,81g N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan, (hiệu suất 97,68%), điểm chảy 111-113 °C, sản phẩm này đạt yêu cầu làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế gì thêm. IR (cm⁻¹): 3294-3259 (N-H), 2945-2904 (C-H), 1651 (C=O). MS (m/e): 221.8 [M + 1]⁺, 179.9 [M-(CH₃CO)]⁺; 162.9 [M - (CH₃CONH)]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), (δ): 0.84 (s, 6H), 1.11-1.19 (q, 2H), 1.27-1.29 (s, 2H), 1.36-1.39 (q, 2H), 1.60-1.67 (q, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.13-2.14 (m, 1H), 5.28=5.30 (bs, 1H, NH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ

(ppm): 169.42(C=O); 53.5 (C₁) 50.6 (2C, C₂ and C₉); 47.6 (C₄); 42.7(C₁₀); 40.1 (C₇); 32.4 (2C, C₃ and C₅); 30.1 (C₈); 30.0(2C, C₁₁ and C₁₂); 24.6 (CH₃-CO.).

Ví dụ 2: Tổng hợp memantin hydroclorua (I) từ N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III).

Trong bình cầu ba cổ có khuấy từ cho NaOH (8 g; 0,2mol), propylen glycol (26 ml, 0.34 mol) và 5ml H₂O, khuấy đều hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong vòng 1giờ. Sau đó thêm 1-axetamido – 3,5 dimetyladamantan (10,05 g; 0,05mol), nâng nhiệt độ trong bình cầu lên 130⁰C và duy trì phản ứng trong 8 giờ (theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng, hệ dung môi axeton: hexan = 2 : 4, thuốc thử hiện màu dragendoff). Khi phản ứng kết thúc, đưa hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng. Khuấy đều và cho hỗn hợp phản ứng vào 250ml nước đá (0-5⁰C). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (350 ml), lấy lớp dịch chiết diclometan .Gộp dịch chiết lại, cô bốc hơi dung môi còn lại 1/3 thể tích. Thêm vào 60 ml (0.3 mol) dung dịch HCl 5N, nâng nhiệt độ lên 50-60⁰C và khuấy duy trì trong vòng 1h. Cất loại nước trong áp suất giảm thu được bột trắng, cho vào bột này etyl axetat (15 ml), khuấy và làm nóng hỗn hợp lên 50-60⁰C trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống 0-5⁰C trong 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc và tinh chế lại trong hỗn hợp dung môi etanol- etyl axetat = 5 : 4 thu được 9.36g (hiệu suất 86,79%). R_f = 0,51 (Hệ dung môi axeton: hexan = 2: 4). Điểm chảy ở 290⁰C đến 300⁰C thì bắt đầu thăng hoa. IR (KBr), (cm⁻¹): 3503-3209 (N-H); 3010-2901 (C-H); 1358 (C-N); MS, m/z: 179.9[M-(HCl)]⁺ ; 162.9 [M-(NH₂.HCl)]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 8.29 (s, 3H); 2.20-2.21 (m, 1H); 1.89 (s, 2H); 1,74-1.72 (d, J=11,5, 2H); 1,68-1.66 (d, J=11,5, 2H); 1,41-1.39 (d, J=12,5, 2H); 1,32-1.29 (d, J=12,5 2H); 1.22-1.20 (d, J=12,5Hz, 1H); 1,16-1.14 (d, J=12,5Hz, 1H); 0,86 (s, 6H) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 54.4; 49.8; 46.4; 41,8; 39.2; 32.6; 29.8; 29.6.

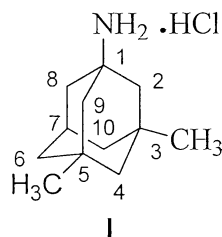
Ví dụ 3: Tổng hợp memantin hydroclorua (I) từ 1,3-dimetyl adamantan (II)

Ở nhiệt độ 25-30⁰C, vừa khuấy vừa cho từ từ 9,5 ml (0,05 mol) 1,3-dimetyl adamantan 98% vào 15 ml (0,35 mol) HNO₃, duy trì ở nhiệt độ này trong 0,5 giờ. Tiếp theo đó, ở nhiệt độ này nhỏ giọt từ từ 26 ml (0,5 mol) axetonitril vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ nữa, sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 70⁰C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 2,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ 5-10⁰C. Tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 200 ml nước-đá, chiết hỗn hợp với 350 ml diclometan , pha dịch hữu cơ được rửa lại với nước. Dịch hữu cơ được cô cạn đến khô, thu được N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan (4), cho hợp chất 4 này vào một hỗn hợp gồm NaOH (8 g; 0,2mol); propylen glycol (26 ml, 0.34 mol) và 5ml H₂O, đã được khuấy đều, sau đó nâng

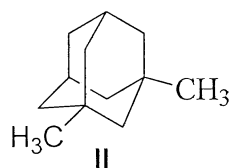
nhiệt độ lên 130°C và duy trì phản ứng ở nhiệt độ đó trong 8 giờ (theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng, hệ dung môi axeton: hexan = 2 : 4, thuốc thử hiện màu dragendoff). Khi phản ứng kết thúc, đưa hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng. Vừa khuấy vừa cho hỗn hợp phản ứng này vào 250ml nước đá ($0-5^{\circ}\text{C}$). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (350 ml), lấy lớp dịch chiết diclometan. Gộp dịch chiết lại, cô bốc hơi dung môi còn lại 1/3 thể tích. Thêm vào 60 ml (0,3 mol) dung dịch HCl 5N, nâng nhiệt độ lên $50-60^{\circ}\text{C}$ và khuấy duy trì trong vòng 1h. Cất loại nước trong áp suất giảm thu được bột trắng, cho vào bột này etyl axetat (15 ml), khuấy và làm nóng hỗn hợp lên $50-60^{\circ}\text{C}$ trong 30 phút, sau đó làm lạnh xuống $0-5^{\circ}\text{C}$ trong 1 giờ. Tủa tạo ra được lọc và tinh chế lại trong hỗn hợp dung môi etanol - etyl axetat = 5 : 4 thu được 9,24g (hiệu suất 85,64%). $R_f = 0,23$ (hệ dung môi cloform : metanol = 2: 4). Điểm chảy: 290°C chảy đến 300°C thì bắt đầu thăng hoa.

Yêu cầu bảo hộ

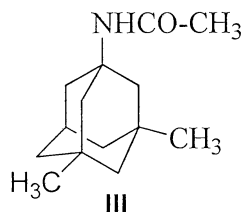
1. Phương pháp điều chế memantin hydroclorua (I):



xuất phát từ nguyên liệu 1,3-dimetyl-adamantan (II):



qua hợp chất trung gian *N*-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III):



phương pháp này gồm các bước:

i) cho 1,3-dimetyl-adamantan (II) tác dụng với axetonitril và axit nitric trong một bước, để thu được *N*-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), trong đó, tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng giữa 1,3-dimetyl adamantan (II) : axit nitric : axetonitril là 1 : 7 : 10, được tiến hành ở nhiệt độ 70 °C trong 2,5 giờ,

ii) deaxetyl hóa hợp chất mới tạo thành III với dung dịch NaOH trong hỗn hợp nước và propylen glycol (PG) để thu được memantin, trong đó:

quá trình deaxetyl hóa chức amit chuyển hợp chất III thành memantin được thực hiện bằng NaOH trong hỗn hợp propylen glycol và nước ở nhiệt độ 130°C trong 8 giờ với tỷ lệ khối lượng giữa NaOH: PG : H₂O : III là 0,75 : 2,65 : 0,45 : 1,0 và,

việc xử lý, tách, phân lập lấy sản phẩm trung gian III bằng phương pháp chiết phân pha giữa nước và dung môi hữu cơ có thể tan chọn lọc hợp chất III đó là

diclometan hoặc cloform, mà tốt hơn là với diclometan,

iii) tạo muối với dung dịch axit clohydric 5 N để thu được sản phẩm memantin hydroclorua (I).

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước ii) việc xử lý, loại tạp chất, tách và tinh chế memantin từ hỗn hợp phản ứng deaxetyl hóa trên cơ sở loại các tạp chất bằng nước và chiết bằng diclometan và tạo muối thành memantin hydroclorua (I) với axit clohydric 5N.