



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

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

(11)



1-0037991

(51)^{2020.01} C07C 209/00; C07C 211/38; C07C
209/08

(13) B

(21) 1-2021-03522

(22) 14/06/2021

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/08/2021 401

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

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Nguyễn Thị Hồng Thắm (VN); Đặng
Trường Giang (VN); Phạm Văn Hiến (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP 1-(3,5-DIMETYLDAMANTYLAMIN)
HYDROCLORUA

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp 1-(3,5-dimetyladamantylamin) hydroclorua (I) có quy trình thao tác đơn giản, các nguyên liệu sử dụng trong quy trình đều là các hóa chất công nghiệp sẵn có, giá thành rẻ. Phương pháp theo sáng chế bao gồm hai bước, các thông số kỹ thuật được tối ưu hóa và có thể tiến hành cả hai bước trong một thiết bị (one-pot), không cần tinh chế sản phẩm trung gian, để có thể tiết kiệm được nguyên liệu, rút ngắn thời gian thao tác, nâng cao hiệu suất phương pháp. Theo sáng chế, 1-(3,5-dimetyladamantylamin) hydroclorua (I) được tổng hợp trong hai bước phản ứng và có thể tiến hành trong cùng một thiết bị: Bước một là cho 1,3-dimetyl-amanadin (II) tác dụng với axit nitric và axetamit ở 100°C để được N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), bước tiếp theo là deaxetyl hoá trong môi trường kiềm để cho memantin và tạo muối hợp chất này với dung dịch HCl 18% để cho sản phẩm I. Hiệu suất tổng gộp của cả quy trình là 91,17%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

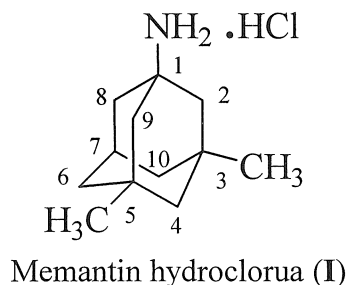
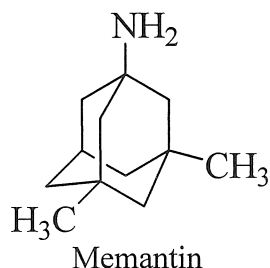
Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp 1-(3,5-dimethyladamantylamin) hydroclorua (tên khác là memantin hydroclorua)(I), thực hiện trong hai bước phản ứng, bằng cách cho 1,3-dimethyl-adamantan (II) tác dụng với axetylamit với sự có mặt của axit nitric để thu được N-axetyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (III), tiếp theo là deaxetyl hoá III trong môi trường kiềm 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 Alzheimer và Parkinson với các biệt dược Akatinol (Merc), Namenda (Mỹ), Ebixa (Hà lan), A-xura...vv. Memantin được FDA phê chuẩn để đưa vào điều trị Alzheimer từ năm 2003.

Memantin tác dụng như một chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartate, giúp ngăn chặn các hoạt động glutamat có thể làm hỏng thêm các tế bào não. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng kết hợp memantin với một chất ức chế enzyme cholinesterase tăng dẫn truyền thần kinh nên chống suy giảm cũng như cải thiện được trí nhớ ở bệnh nhân Alzheimer. Memantin được dùng ở dạng muối hydroclorua.

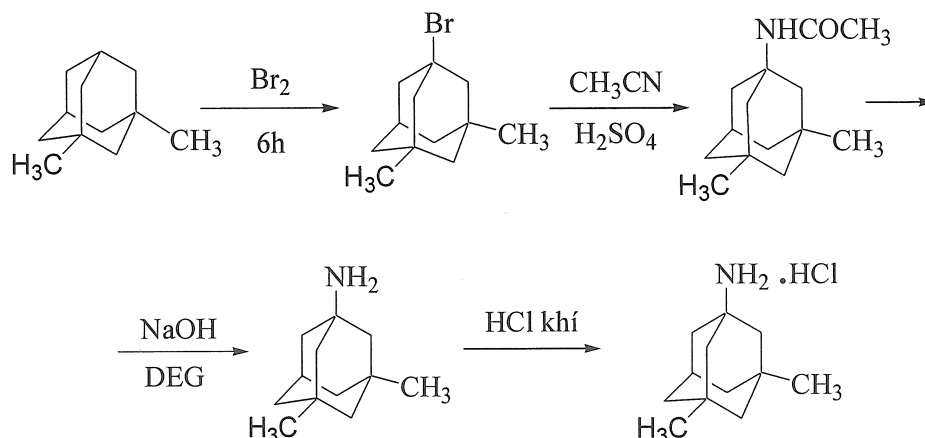
Công thức của memantin và memantin hydroclorua (I):



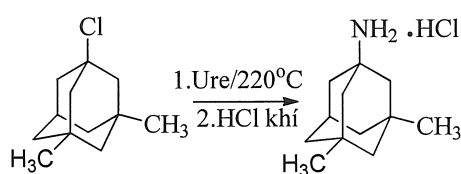
Có rất nhiều công trình công bố về việc tổng hợp memantin và memantin hydroclorua, đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là đi từ 1,3-dimethyl-adamantan và dẫn xuất halogeno hoặc hydroxyl của nó, thậm chí cùng xuất

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:

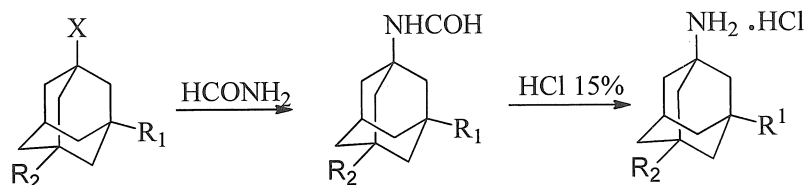
(1) Năm 1968, lần đầu tiên quy trình tổng hợp memantin hydroclorua được Krumkalns Eriks và cộng sự công bố (patent Mỹ số US. 3,391,142 A) từ 1,3-dimetyl-adamantan theo sơ đồ phản ứng sau, với tổng hiệu suất của cả quá trình là 54% :



(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%.

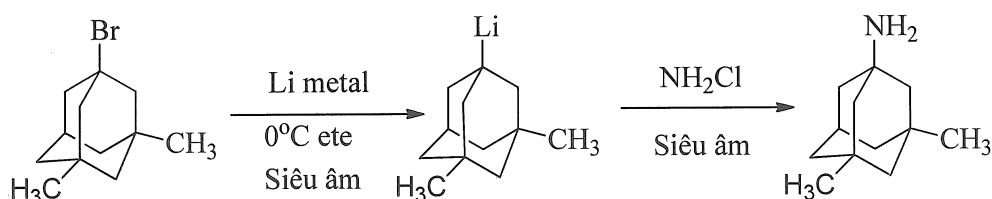


(3) Năm 1991, Joachim Bormann, Markus R. Gold, Wolfgang Schatton (patent Mỹ U.S. 5,061,703A) đưa ra phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất của memantin hydroclorua. Theo đó, quá trình tổng hợp memantin hydroclorua gồm 2 bước: cho 1-halogen-3,5-diankyl-adamantan tác dụng với formamit tiếp sau đó là xử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

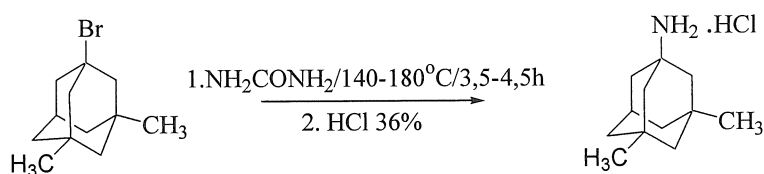


R^1, R^2 : ankylthấp; X: Cl, Br.

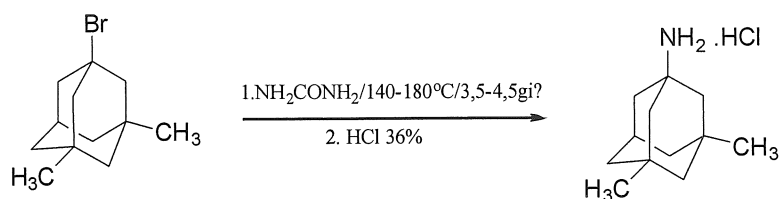
(4) Năm 1997, George A. Kraus và cộng sự (patent Mỹ U.S. 5,599,998A) đã đưa ra một phương pháp tổng hợp memantin đi từ 1-brom-3,5-dimetyl-adamantan bằng cách cho tác dụng với Liti kim loại, sau đó là với cloramin (NH_2Cl) trong một dung môi hữu cơ (chẳng hạn như ete) dưới tác dụng của sóng siêu âm, kết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



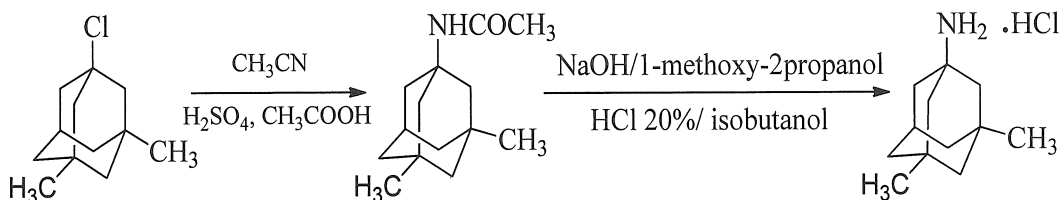
(5) Năm 2004, Các nhà khoa học Trung quốc công bố bằng sáng chế độc quyền (patent Trung quốc CN 1,544,415) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-brom-3,5-dimetyladamantan và ure bằng phương pháp nung khan không dung môi ở nhiệt độ từ 150-180°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được memantin hydroclorua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



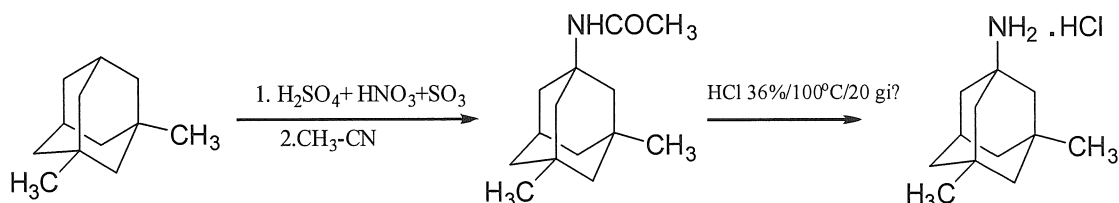
(6) Năm 2006, bằng sáng chế Trung Quốc (patent Trung quốc CN 1,267,403C) đưa ra quy trình tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-brom-3,5-dimetyladamantan và ure ở các tỷ lệ khác nhau bằng phương pháp nung chảy không dung môi ở nhiệt độ từ 140-180°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được memantin hydroclorua với hiệu suất khoảng 51-60%.



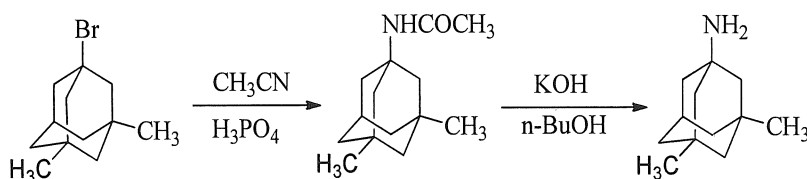
(7) Năm 2006, bằng sáng chế Mỹ (patent Mỹ U.S. Pub App. 2006/025885) đưa ra phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-clo-3,5-dimetyladamantan và axetonitril trong hỗn hợp axit sulfuric và axit axetic để cho 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan và sau đó thủy phân tạo sản phẩm trong natri hydroxit với các dung môi khác nhau. Sau đó được xử lý với khí axit clohydric 20% trong isobutanol để chuyển thành dạng memantin hydroclorua.



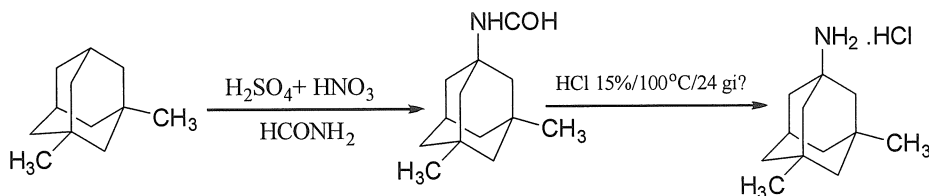
(8) Năm 2006, Schreiner, Peter R. và Wanka, Lukas công bố một bằng sáng chế độc quyền (patent Quốc tế WO 2006010362 A1) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1,3-dimetyladamantan thông qua hợp chất trung gian 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan bằng cách cho 1,3-dimetyladamantan tác dụng với hỗn hợp H_2SO_4 98% và HNO_3 65% ở 0°C trong 10 phút tiếp đó cho thêm oleum (SO_3 30%) rồi duy trì ở 0°C trong 1 giờ và 3 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó ở 0°C cho hỗn hợp này tác dụng với axetonitril ở nhiệt độ phòng thêm 3 giờ để được dẫn xuất 1-axetyl-3,5-dimetyladamantan với hiệu suất 60% (tinh chế bằng Al_2O_3), tiếp đó deaxetyl hoá hợp chất này với axit HCl 36-38% trong thời gian 20 giờ thu được memantin hydroclorua với hiệu suất 65%. Hiệu suất tổng gộp của cả quy trình là 39%.



(9) 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-dimetyladamantan, axetonitril và axit phosphoric qua hợp chất trung gian 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan, sau đó tiến hành thủy phân trong môi trường kali hydroxit trong dung môi là alcol butylic. Hiệu suất tổng gộp của phương pháp là 74%.

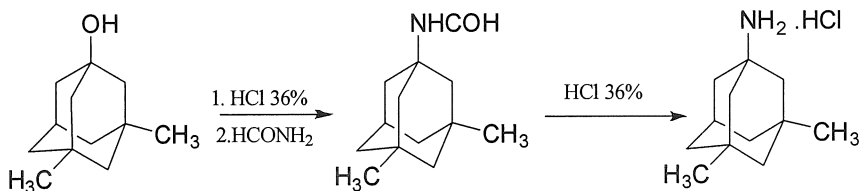


(10) Năm 2006, Andrey, A. Fokin; Peter, R. Schreiner công bố bằng sáng chế độc quyền (patent Đức DE 102006009279 A1, WO 2007101536 A1) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1,3-dimetyl-adamantan, formamit trong hỗn hợp gồm H_2SO_4 98% và HNO_3 65% ở 0°C trong thời gian 16-20 giờ (khuấy 0°C qua đêm) 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%.



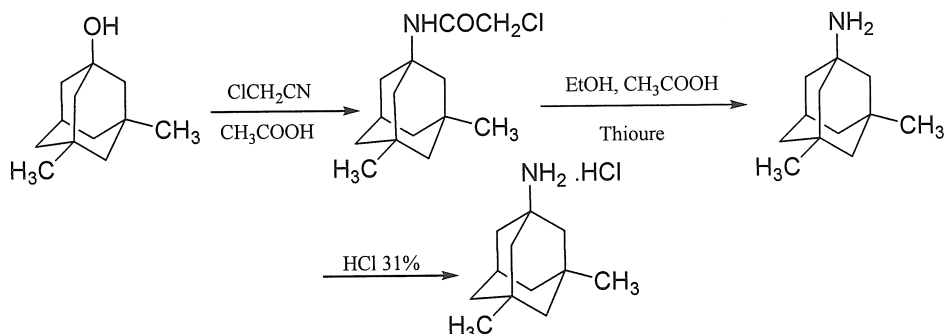
Trên cơ sở của phương pháp này nhiều nhóm nghiên cứu với những giải pháp cải tiến cũng đã được công bố trong một loạt các đơn và/hoặc bằng sáng chế độc quyền (WO 2007101536 A1; EP 1989175A1; US 8,138,375 B2; WO 2006010362; WO 2009115334 A2; WO 2010083996 A1; EP 2 103 597 A1). Điều ngạc nhiên là tất cả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

(11) 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-cloro-3,5-dimetyl-adamantan tiếp đó cho hợp chất này tác dụng với formamit trong dung môi có thể là alcohol như (methanol, ethanol, butanol,...) hoặc ceton như (acetone), nhiệt độ phản ứng duy trì trong khoảng $120-160^\circ\text{C}$ (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%.



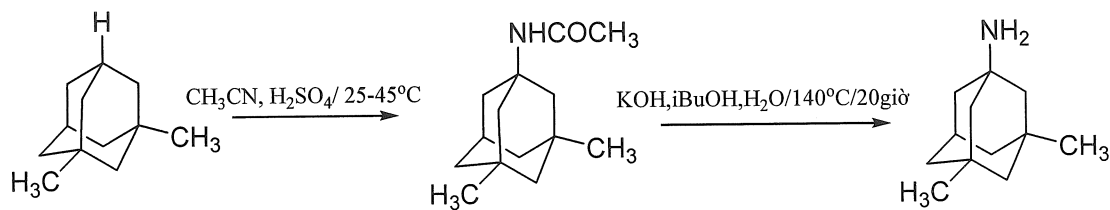
(12) Năm 2008, Fuli Zhang và CS công bố bằng sáng chế độc quyền Mỹ (patent Mỹ US 7,355,080 B2) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure trong dung môi là axit formic có nồng độ khác nhau ở nhiệt độ từ 80°C , sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được sản phẩm với hiệu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

(13) 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:.



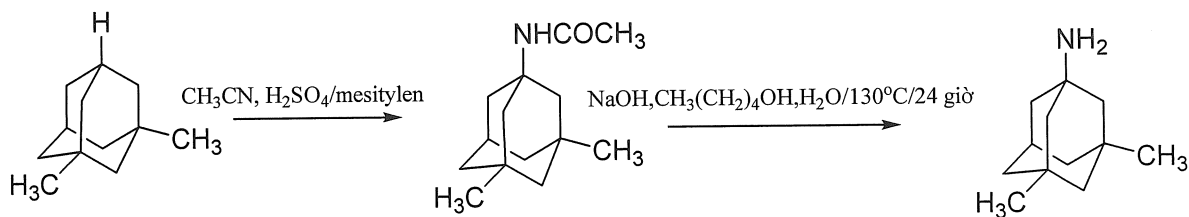
Kết quả nghiên cứu của Schickaneder cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất 2-cloro-N-(3,5-dimetyl-adamantan-1-yl)axetamit đạt từ 69,9-96,91%, bước thủy phân tạo memantin base là 74,5%, hiệu suất quá trình tạo muối memantin hydroclorua là 69,2%.

(14) 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-dimetyl-adamantan trong 2 bước theo sơ đồ phản ứng sau:



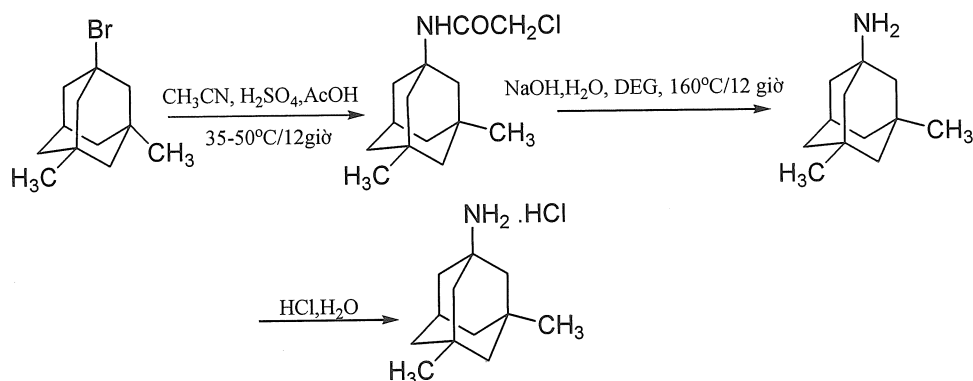
Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimetyl-adamantan-1-yl)axetamit đạt được là rất thấp.

(15) Năm 2014, Shimo, Tetsuya công bố patent về tổng hợp memantin từ 3,5-dimetyl-adamantan (patent Quốc tế WO 2014115638 A1) trong 2 bước:

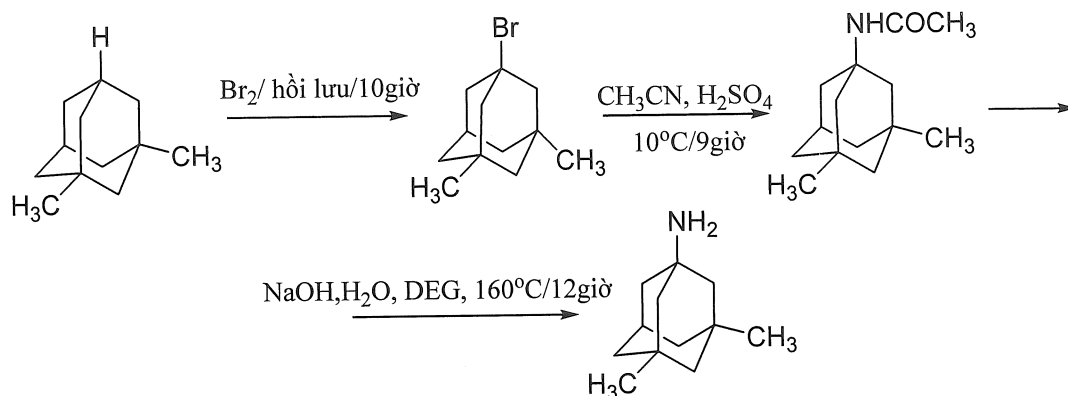


Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimethyl-adamantan-1-yl)axetamid đạt được là 80% và giai đoạn 2 là 100%.

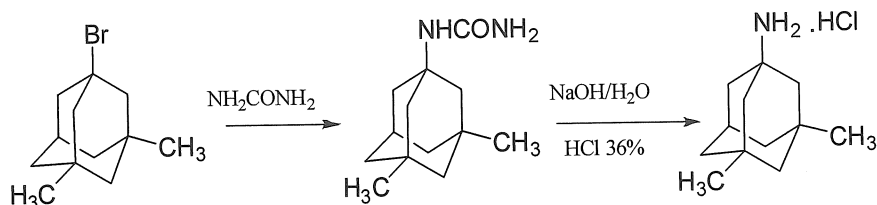
(16) Cũng trong năm 2014, Liu Xingchao và cộng sự (patent Trung quốc CN 103553932) đã công bố phương pháp điều chế memantin hydroclorua từ 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan trong 3 bước theo sơ đồ phản ứng sau:.



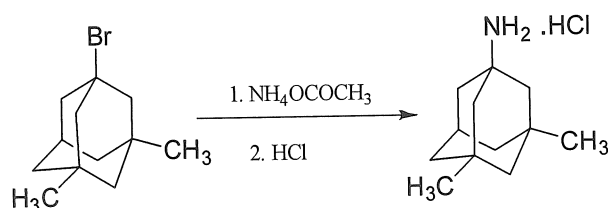
(17) Cũng trong năm 2014, Liu Xingchao và cộng sự (patent Trung quốc CN 103553932) đã công bố phương pháp điều chế memantin hydroclorua từ 1-brom-3,5-dimethyladamantan trong 3 bước theo sơ đồ phản ứng sau:.



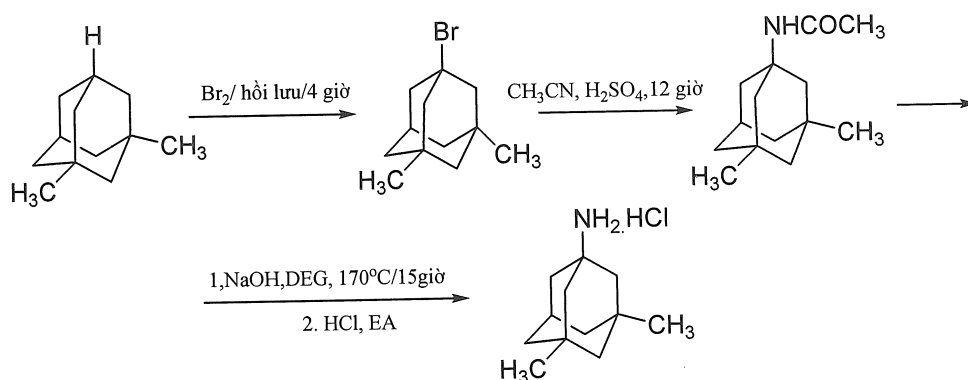
(18) Năm 2014, bằng độc quyền sáng chế của Trung quốc (patent Trung quốc CN 103,664,640 A) đã tổng hợp memantin hydroclorua bằng cách cho 1-brom-3,5-dimethyl-adamantan tác dụng với ure trong dung môi các ancol khác nhau ở 20-200°C (trong bình chịu áp lực) trong thời gian từ 15-48 giờ để cho hợp chất trung gian 1-uredo-3,5-dimethyl-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% tính từ 1-brom-3,5-dimethyladamantan.



(19) 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-brom-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với amoni axetat trong N-dimetylformamit trong dimetylformamit ở 150°C, sau đó xử lý với HCl 2N để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (90%).

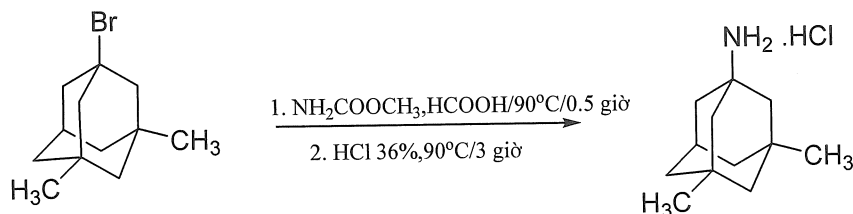


(20) Năm 2015, Zheng, L. và cộng sự công bố phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của khung adamantan trong đó có amantadin hydroclorua (J. Pharm. & Biomed. Sci. 15, 05(04), 276-290) đi từ 1,3-dimetyladamantan với sơ đồ phản ứng sau:

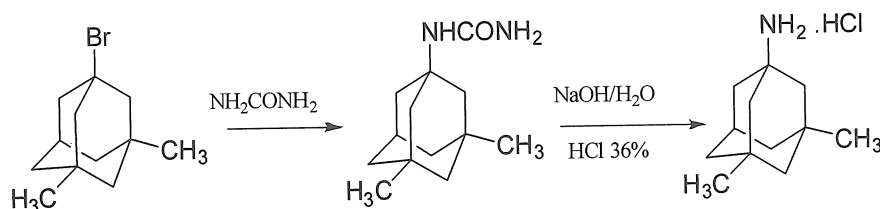


Với hiệu suất giai đoạn điều chế 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan) là 88%, giai đoạn tạo amantadin hydroclorua là 63%.

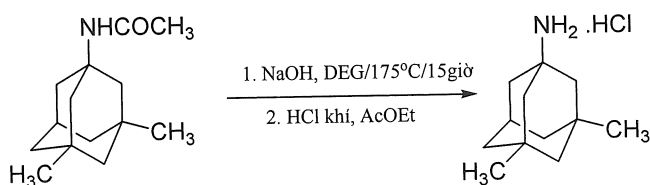
(21) Năm 2016, các nhà khoa học Trung quốc (patent Trung quốc CN 103833555 B) đã điều chế memantin hydroclorua bằng cách cho 1-brom-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với metyl carbamat trong axit formic ở 90°C, sau đó xử lý với HCl 36% để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (75-87%).



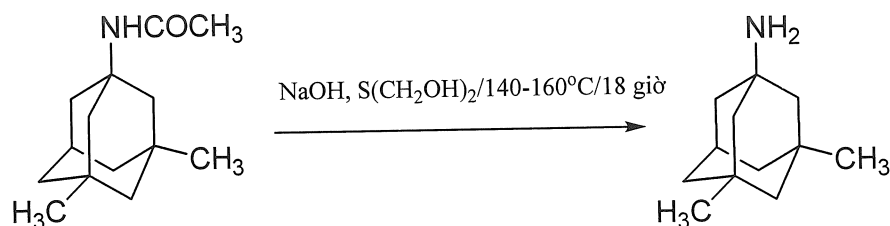
(22) Năm 2017, Kazuyuki Sugawara và CS (patent Nhật bản JP 2017039656 A) đã tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-brom-3,5-dimetyl-adamantan và urea bằng cách cho 1-brom-3,5-dimetyladamantan tác dụng với ure trong dung môi DMA, ở 140°C trong thời gian từ 2-8 giờ để cho hợp chất trung gian 1-uredo-3,5-dimetyl-adamantan. 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 $120-140^\circ\text{C}$ 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%.



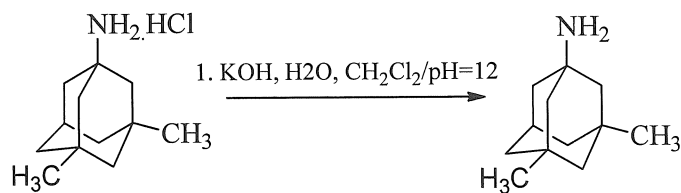
(23) Năm 2017, Suzuki Naoto và CS (patent Nhật bản JP 2017114820 A) công bố bằng sáng chế điều chế amantadin hydroclorua từ 1-axetylamito-3,5-dimetyl-adamantan với hiệu suất đạt 90% theo sơ đồ phản ứng sau đây:



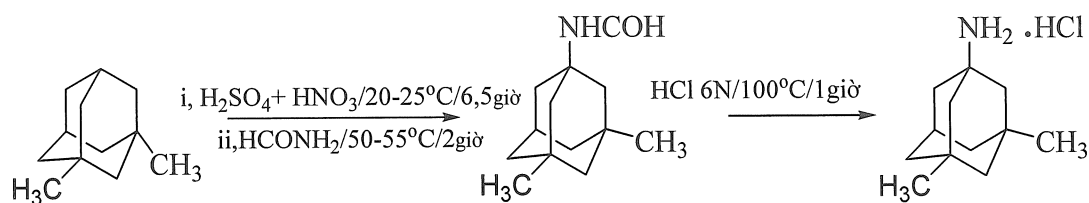
(24) Cũng năm 2017, Su, Xu; Xu Wei công bố sáng chế về điều chế memantin bazơ đi từ 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan (patent Trung quốc CN 106946713, 2017) theo sơ đồ phản ứng sau đây:



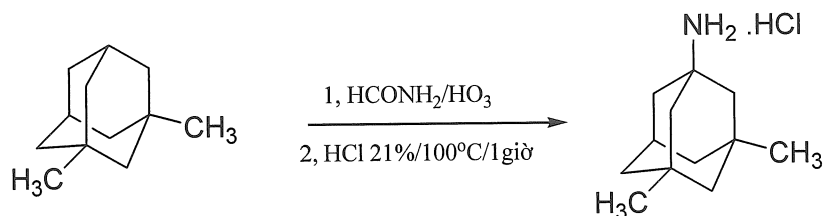
(25) Năm 2019, Wertjes William C. công bố giải pháp (*J. Am. Chem. Soc.* 141 (1), 163-167 (2019) chuyển amantadin hydroclorua thành amantadin bazơ theo sơ đồ sau đây:



(26) Năm 2019, Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và CS (patent Việt nam VN 21903) đã tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1,3-dimetyladamantan, bằng cách cho 1,3-dimetyladamantan tác dụng với hỗn hợp gồm H_2SO_4 98% và HNO_3 65% ở 20-25°C trong thời gian 6,5 giờ và tiếp đó với formamit ở 50-55 °C trong 2 giờ để được dẫn xuất 1-formyl-1,3-dimetyladamantan 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 của cả quy trình là 80,5%.



(27) Năm 2020, Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và CS đã công bố (*ACS Omega* 2020,5,16085-16088) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1,3-dimetyladamantan trong 2 bước qua hợp chất trung gian 1-formyl-1,3-dimetyladamantan, bằng cách cho 1,3-dimetyladamantan tác dụng với HNO_3 ở 20-25°C trong thời gian 1 giờ và tiếp đó với formamit ở 85°C trong 2 giờ để được dẫn xuất 1-formyl-1,3-dimetyladamantan với hiệu suất 97,91%), tiếp đó thủy phân 1-formyl-1,3-dimetyladamantan mới tạo thành này với axit HCl 21% ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ tạo ra memantin hydroclorua với hiệu suất 84,74%. Quá trình tổng hợp này cũng có thể thực hiện trong một bước trong một bình phản ứng không cần tinh chế chất trung gian 1-formyl-1,3-dimetyladamantan, lúc này tổng hiệu suất của cả quy trình tổng hợp memantin hydroclorua là 83,16%.



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-axetylamito-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, còn có quy trình tinh chế chất trung gian hoặc sản phẩm bằng sắc ký cột.

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 nhằm 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 của sáng chế là:

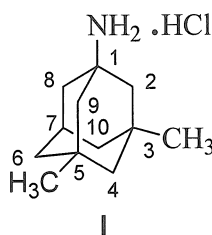
1. Đưa ra một quy trình tổng hợp 1-(3,5-dimetyladamantylamin) hydroclorua (memantin hydroclorua) đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy trình, sử dụng các nguyên liệu công nghiệp sẵn có dễ kiếm, quy trình có các thông số kỹ thuật tối ưu ổn định để tiết kiệm nguyên phụ liệu, nhờ đó có thể nâng 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, oleium, 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.

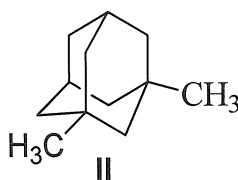
3. Không sử dụng dung môi độc hại, dễ cháy nổ để xử lý, phân lập, tách, tinh chế các chất trung gian cũng như sản phẩm.

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, hiệu quả của cả quá trình.

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

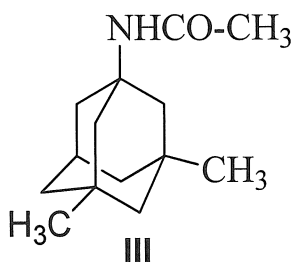


xuất phát từ 1,3-dimetyl-adamantan (II):



trong hai bước phản ứng là:

i) cho II tác dụng với axetamit 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 KOH trong hỗn hợp propylene glycol (PG) và nước để cho memantin, tiếp đó cho tạo muối với dung dịch axit clohydric 18% để thu được sản phẩm memantin hydroclorua (**I**).

Quy trình cũng trên 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 91,17%.

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 axetamido hoá liên kết C-H trên cacbon bậc ba chứa trong phân tử 1,3-dimetyladamantan (**II**), theo đó ở 15-20°C vừa khuấy vừa cho hợp chất **II** tác dụng với axit nitric trong vòng 20 phút, và duy trì ở nhiệt này trong 30 phút, sau đó ở 25-30°C cho từ từ axetamit vào hỗn hợp trên, sau đó nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 100°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 1,5 giờ. Sau phản ứng kết thúc, việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian **III** bằng cách đổ hỗn hợp vào nước và dùng 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 96%, 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 KOH trong hỗn hợp propylen glycol (PG) và nước để cho memantin, tiếp đó cho tạo muối với dung dịch axit clohydric 18% để thu được sản phẩm memantin 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 axetamit được thực hiện trong axit nitric (axit nitric vừa là tác nhân vừa là xúc tác) ở nhiệt độ 15-20°C với thời gian 50 phút và sau đó với axetamit ở 100°C trong 1,5 giờ. Tỷ lệ mol sử dụng giữa axit nitric : axetamit : 1,3-dimetyl-adamantan trong phản ứng là 10 : 9: 1 mà không phải sử dụng các nguyên liệu thừa nhiều vô ích với tỷ lệ mol giữa (axit sulfuric : axit nitric : oleum (SO₃ 30%) : acetonitril : 1,3-dimetyladamantan) là 51,3: 20: 9,1: 20: 1) như trong patent WO 2006010362 A1 đã công bố.

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, sản phẩm 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 nữa của sáng chế, trong bước thứ hai, bước thủy phân III thành memantin được thực hiện với dung dịch KOH trong hỗn hợp nước-propylen glycol ở 140 °C trong 8,5 giờ và tạo muối memantin hydroclorua (I) với dung dịch HCl 18%.

Theo một phương án tiếp theo 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 18%.

Theo đây:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 3 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 15-20°C vừa khuấy vừa cho 1 phần khối lượng 1,3-dimetyl adamantan vào 3,84 phần khối lượng axit trong vòng 20 phút, sau đó duy trì ở nhiệt độ này trong 30 phút. Tiếp theo đó cho từ từ 2,16 phần khối lượng axetamid vào hỗn hợp trên, sau khi cho hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 100°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 1,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ 5-10°C. tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 18,3 phần khối lượng H₂O đá, chiết hỗn hợp này 3 lần với 24 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 1,29 khối lượng phần N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan, (hiệu suất 95,93%), 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 1,27 phần khối lượng KOH 85%, 0,64 phần khối lượng nước và 2,76 phần khối lượng propylen glycol (PG) đã được hòa tan, sau đó làm nóng lên đến 140°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 8,5 giờ, tiếp đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và vừa khuấy vừa đổ từ từ vào 13,64 phần khối lượng nước-đá, tiếp đó chiết hỗn hợp này với 18,1 phần khối lượng diclometan, pha diclometan được rửa lại với nước cất sau đó cất loại 2/3 dung môi. Cho vào cạn còn lại 4,48 phần khối lượng dung dịch HCl 18%, sau đó nâng nhiệt độ lên 60°C và khuấy duy trì trong vòng 1h. Sau đó làm lạnh xuống 5-10°C, tủa tạo ra được lọc và rửa lại với

0,35 phần khối lượng ethyl acetate thu được 0.92 phần khối lượng memantin hydrochlorua (hiệu suất 94,41%).

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; các nguyên liệu đều là hóa chất công nghiệp thông dụng dễ mua, rẻ tiền; không phải phân lập tinh chế sản phẩm trung gian phức tạp; sử dụng nguyên liệu tỷ lệ hợp lý, tiết kiệm, hạn chế tối đa hoặc loại trừ việc sử dụng nguyên liệu độc hại thừa gây ô nhiễm môi trường, nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất tổng gộp của cả quá trình sản xuất I của giải pháp đạt được là khá cao (90,57%) (khi tiến hành quy trình làm hai giai đoạn riêng biệt) và 91,17% (khi tiến hành gộp cả hai giai đoạn trong một thiết bị (one-pot), có thể nói hiệu suất tổng gộp của cả quy trình là cao nhất.

Ví dụ thực hiện 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)

Cho vào bình cầu 3 cổ, có khuấy từ 9,3 ml (8,2 g; 0,05 mol) 1,3-dimetyladamantan và ở nhiệt độ 15-20°C vừa khuấy đều vừa cho 20,9 ml (31,5 g; 0,5mol) HNO₃ trong vòng 20 phút. Duy trì phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ này. Sau đó, nâng nhiệt độ 25- 30°C và cho từ từ 17,7 g (0,3 mol) CH₃CONH₂ vào hỗn hợp phản ứng, tiếp tục nâng nhiệt độ lên 100°C và duy trì trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở 5-10°C rồi đổ vào 150ml nước đá và khuấy đều trong 30 phút. Chiết hỗn hợp này 3 lần bằng diclometan (50ml×3). Gộp dịch chiết, rửa lại bằng nước cất (50ml×3). Dịch chiết thu được làm khan bằng Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan và cất thu hồi dung môi đến khối lượng không đổi thu được chất rắn màu vàng nhạt, kết tinh lại trong hexan theo tỷ lệ 0,28g/1ml thu được 10,61 g (hiệu suất 95,93%) N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan. Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy: 111-113°C, R_f = 0,5 (hệ dung môi aceton: hexan = 2: 4, v/v; hiện màu bằng: thuốc thử Dragendorff), IR (cm⁻¹): 3294-3259 (N-H), 2945-2862 (C-H), 1655 (C=O). MS (m/e): 221,9 [M+1]⁺; 162,9 [M-(CH₃CONH)]⁺. ¹H- NMR (500 MHz, CDCl₃), (δ): 0,84(s, 6H); 1,11-1,19 (q, 2H); 1,27-1,29 (d, 2H); 1,36-1,38 (q, 2H); 1,60- 1,67 (q, 4H); 1,83 (s, 2H), 1,89 (s, 3H); 2,11-2,14 (m, 1H); 5,41 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 169,4 (C=O); 53,4 (C₁) 50,6 (2C, C₂,

C₉); 47,6 (C₄); 42,7 (C₁₀); 40,1 (C₇); 32,3 (2C, C₃, C₅); 30,1 (C₈); 30,1 (2C, C₁₁, C₁₂); 24,6 (CH₃-CO).

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

Cho vào bình cầu 11,03 g (0,05 mol) N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), 30 ml (30,4 g; 0,4 mol) propylen glycol; 7 ml nước và 14g (0,212 mol) KOH 85%. Khuấy đều hỗn hợp này và nâng nhiệt độ dần lên 140°C rồi duy trì phản ứng ở nhiệt độ này đến khi hợp chất III tiêu thụ hết (8,5 giờ; theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; hệ dung môi cloroform: methanol là 9:1, v/v; thuốc thử hiện màu: Dragendoff). Sau khi kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng và thêm vào 150ml nước lạnh khuấy đều. Chiết hỗn hợp sau phản ứng 3 lần bằng diclometan (150ml), gộp dịch chiết và làm khan bằng Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan. Cát thu hồi dung môi còn khoảng 50ml thể tích thì thêm vào 45,5 ml (0,24 mol) HCl 18%, khuấy đều ở nhiệt độ 60°C và duy trì trong vòng 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp này xuống 5-10°C, tủa tạo ra, lọc tủa, rửa tủa bằng ethyl acetat lạnh (5 ml), tinh chế bằng hỗn hợp dung môi ethylacetat: methanol = 8 : 10 theo tỷ lệ 0,35 g/1 ml, lọc lấy chất kết tinh sấy ở nhiệt độ 60°C trong tủ sấy chân không đến khối lượng không đổi, thu được 10,15g (hiệu suất 94,41%) memantin hydroclorua là chất rắn màu trắng. Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy 290-293°C; R_f = 0,23 (hệ dung môi cloroform : metanol = 2 : 4); IR (KBr), (cm⁻¹): 3210-3115 (N-H), 2944-2706 (C-H), 1356 (C-N); MS, m/z: 179,9 [M-(HCl)]⁺, 162,9 [M-(NH₂.HCl)]⁺; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃), δ (ppm) 8,32 (s, 3H); 2,21-2,10 (m, 1H); 1,90 (s, 2H); 1,75-1,72 (d, J=11,5, 2H); 1,69-1,67 (d, J=11,5, 2H); 1,41-1,39 (d, J=12,5Hz, 1H); 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 (125MHz, CDCl₃), δ (ppm): 54,4 (C₁), 49,8(2C, C₂ và C₉); 46,3 (C₄); 41,8 (2C, C₆ và C₁₀); 39,1 (C₇); 32,6 (C₃ và C₅); 29,7 (C₈); 29,6 (2C, C₁₁ và C₁₂).

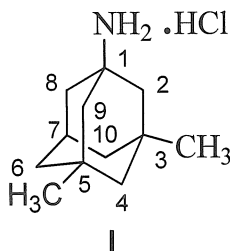
Ví dụ 3: Tổng hợp memantin hydroclorua (I) từ 1,3-dimetyl adamantan (II) trong một bước

Cho vào bình cầu 3 cổ, có khuấy từ 9,3 ml (8,22 g; 0,05 mol) 1,3-dimetyladamantan và ở nhiệt độ 15-20°C vừa khuấy đều vừa cho 21 ml (31,5 g; 0,5mol) HNO₃ trong vòng 21 phút. Duy trì phản ứng này trong 30 phút ở nhiệt độ này. Sau đó, ở nhiệt độ 25- 30°C cho từ từ 17,72g (0,3 mol) CH₃CONH₂ vào hỗn hợp phản ứng, sau đó nâng nhiệt độ phản ứng lên 100°C và duy trì trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở 5-10°C rồi đổ vào 150ml nước đá và khuấy đều trong 30 phút. Chiết hỗn hợp này 3 lần bằng diclometan (50ml×3). Gộp dịch chiết, rửa lại bằng nước cất (50ml×3). Dịch chiết thu được làm khan bằng Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan và cất thu hồi dung môi đến khô thu được chất rắn màu

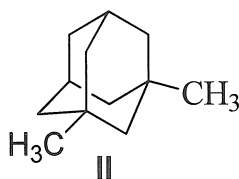
vàng nhạt (chất **III**). Cho sản phẩm này vào hỗn hợp của 30 ml propylen glycol; 7 ml nước và 14g (0,21 mol) KOH 85%. Khuấy đều hỗn hợp này và nâng nhiệt độ dần lên 140°C rồi duy trì phản ứng ở nhiệt độ này đến khi hợp chất **III** tiêu thụ hết (8,5 giờ; theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng; hệ dung môi cloroform: methanol là 9:1, v/v; thuốc thử hiện màu: Dragendoff). Sau khi kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng và thêm vào 150ml nước lạnh khuấy đều. Chiết hỗn hợp sau phản ứng 3 lần bằng diclometan (150ml), gộp dịch chiết và làm khan bằng Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan. Cát thu hồi dung môi đến còn khoảng 50ml thể tích thì thêm vào 46 ml (0,24 mol) HCl 18%, khuấy đều ở nhiệt độ 60°C và duy trì trong vòng 1 giờ, làm lạnh hỗn hợp này xuống 5-10°C, tua tạo ra, lọc tua, rửa tua bằng ethyl acetat lạnh (5 ml), tinh chế bằng hỗn hợp dung môi ethylacetat: methanol = 8 : 10 theo tỷ lệ 0,35 g/1 ml, lọc lấy chất kết tinh sấy ở nhiệt độ 60°C trong tủ sấy chân không đến khối lượng không đổi, thu được 9,84g (hiệu suất 91,17%) memantin hydroclorua là chất rắn màu trắng. Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy 290-294°C; $R_f = 0,23$ (hệ dung môi cloroform : metanol = 2 : 4); **MS**, m/z: 179,8[M-1]⁺ ; 162,7 [M-NH₂]⁺; **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 54,38 (C₁); 49,79 (2C, C₂ và C₆); 46,38 (C₄); 41,81 (2C, C₁₀ và C₉); 39,17 (C₇); 32,59 (C₃ và C₅); 29,78 (C₈); 29,59 (2C, C₁₁ và C₁₂).

Yêu cầu bảo hộ

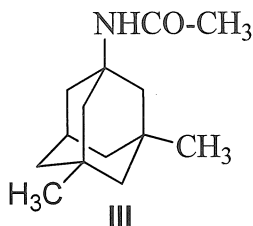
1. Phương pháp tổng hợp 1-(3,5-dimethyladamantylamin) hydroclorua (I):



xuất phát từ nguyên liệu 1,3-dimethyl-adamantan (II) và axetamit:



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



Phương pháp này bao gồm hai bước:

i) cho 1,3-dimetyl-adamantan (II) tác dụng với axetamit trong axit nitric ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ với tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng giữa 1,3-dimetyl adamantan (II) : axit nitric : axetamit là 1 : 10 : 6 để thu được *N*-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III);

ii) Deaxetyl hóa hợp chất III với KOH 85% trong hỗn hợp nước và propylen glycol (PG) ở 140 °C trong 8,5 giờ để thu được memantin, tiếp đó, memantin được tạo thành muối với dung dịch axit clohydric 18% ở 60°C trong 1 giờ để thu được sản phẩm 1-(3,5-dimethyladamantylamin) hydroclorua (I), tỷ lệ mol các chất KOH: PG : III : HCl là 4,24 : 8 : 1.0 : 4.8.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước i), còn bao gồm việc xử lý, tách, phân lập thu sản phẩm trung gian III bằng phương pháp chiết phân pha giữa nước và dung môi hữu cơ có thể tan hợp chất III đó là diclometan hoặc cloroform, mà tốt hơn là với diclometan.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước ii) còn bao gồm việc xử lý, loại tạp chất, tách và tinh chế memantin từ hỗn hợp phản ứng deaxetyl hóa trên cơ sở chiết lỏng-lỏng giữa nước và diclometan, sau đó tạo muối thành memantin hydroclorua (I) với dung dịch axit clohydric 18%.