



(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)



1-0038026

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

(13) B

(21) 1-2020-04659

(22) 13/08/2020

(45) 25/12/2023 429

(43) 26/10/2020 391A1

(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);
Nghiêm Đức Thuận (VN); Nguyễn Lĩnh Toàn (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP MEMANTIN HYDROCLORUA TỪ 1,3-DIMETHYL-
ADAMANTAN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp memantin 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, quy trình có số bước tối thiểu nhất, có thể tiến hành trong một thiết bị (one-pot), 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 trong hai bước phản ứng và có thể tiến hành trong một bình (one-pot): bước một là cho 1,3-dimethyl-amanadin (II) tác dụng với hỗn hợp axit sulfuric 96-98% và axit nitric 64-65% ở nhiệt độ từ 20-25°C sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với aceaxetonitril ở 40°C để được N-axetyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (III), bước tiếp theo là deaxetyl hóa hợp chất III trong môi trường kiềm và tiếp đó tạo muối với dung dịch HCl 14% để cho sản phẩm I.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

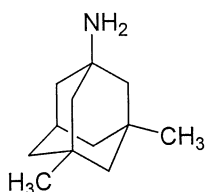
Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua (**I**) từ nguyên liệu ban đầu 1,3-dimetyl-adamantan (**II**), thực hiện chỉ trong hai bước phản ứng, bằng cách cho 1,3-dimetyl-adamantan tác dụng với axetonitril trong hỗn hợp axit sulfuric 96-98% và axit nitric 64-65% để được N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (**III**), tiếp theo là deaxetyl hóa **III** trong môi trường kiềm KOH thành memantin và tạo memantin hydroclorua với dung dịch HCl.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

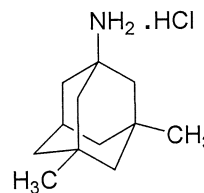
Memantin hydroclorua (tên khoa học 3,5-dimethyltricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amin hydroclorua) là dược chất có tác dụng chống co thắt (antispasmodic), tăng trương lực (myotonolytic), chống Parkinson (antiparkinsonian), giãn cơ (muscle relaxant). Năm 2003, Cục Quản lý Dược phẩm, thực phẩm Hoa kỳ đã cấp phép sử dụng trong điều trị Alzheimers. Hiện nay, thuốc được sử dụng phổ biến đối với các trường hợp mất trí nhớ vừa và nặng dưới các biệt dược phổ biến như: Akatinol (Merc), Namenda (Mỹ), Ebixa (Hà Lan), A-xura...

Memantin tác dụng như một chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat, 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 enzym 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**):



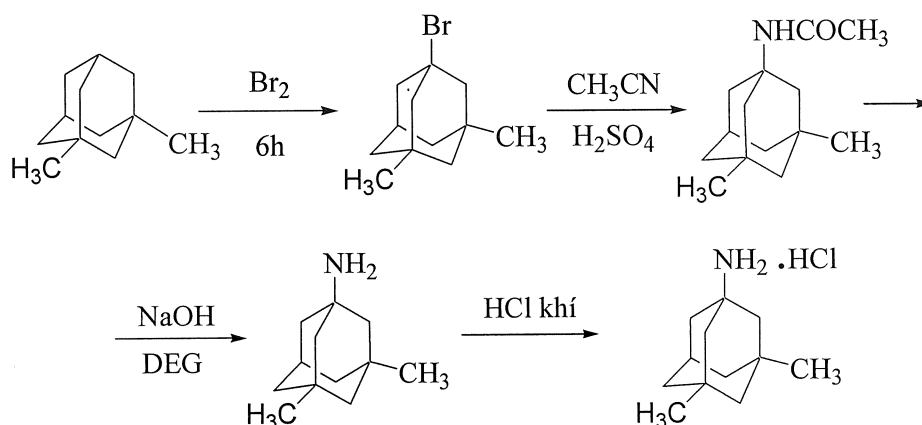
Memantin



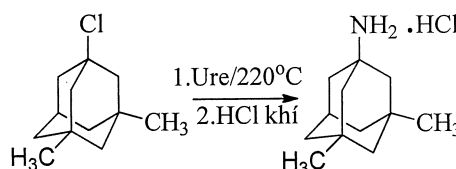
Memantin hydroclorua (**I**)

Để tổng hợp memantin và memantin hydroclorua, đã có nhiều công trình công bố đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là đi từ 1,3-dimetyl-adamantan và dẫn xuất 1-halogeno hoặc 1-hydroxyl của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguyên liệu như nhau là 1,3-dimetyl-adamantan hay 1-brom-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 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% :

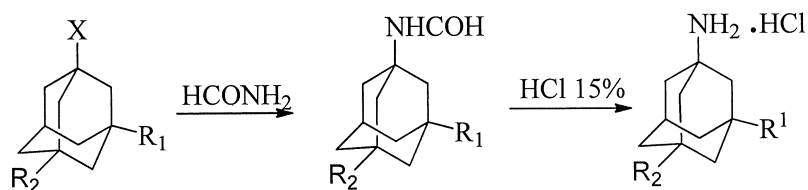


(2) Năm 1978, Arthur Scherm, và cộng sự (patent Mỹ US 4,122,193A) đã điều chế 1-amino-3,5-dimetyl-adamantan hydroclorua đi từ 1-clo-3,5-dimetyl-adamantan và ure, phản ứng nung khan được tiến hành ở nhiệt độ 220°C trong 40 phút. Sản phẩm phản ứng được kiểm hóa, chiết lại bằng ete, sau đó sản phẩm được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



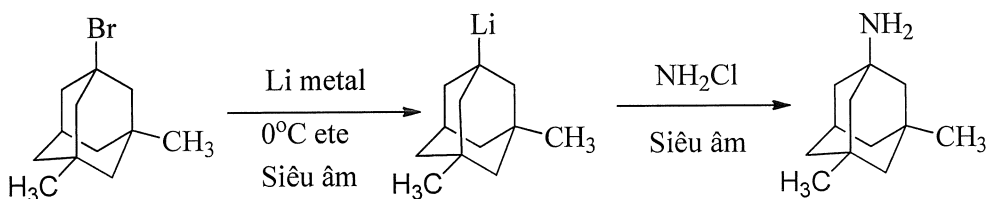
(3) Năm 1991, Joachim Bormann, Markus R. Gold, Wolfgang Schatton (patent Mỹ US 5,061,703A) đưa ra phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất của memantin hydroclorua. Theo đó, quá trình tổng hợp memantin hydroclorua

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%.

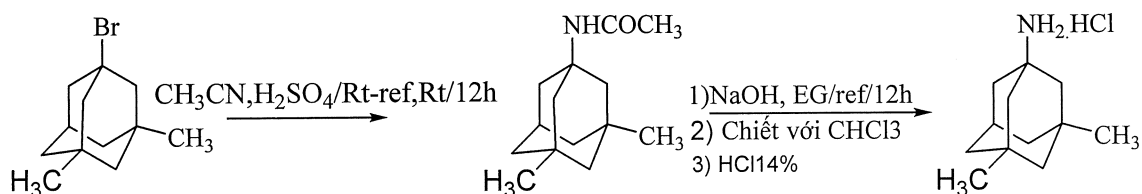


R^1, R^2 : ankyl thấp; X: Cl, Br.

(4) Năm 1997, George A. Kraus và cộng sự (patent Mỹ US 5,599,998 A) 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%.



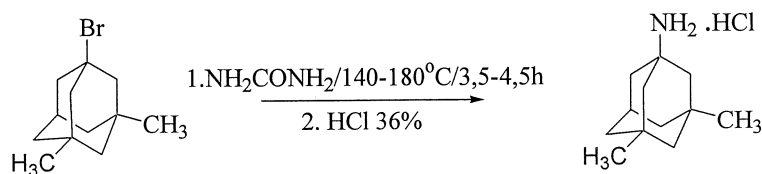
(5) Năm 2003, Các nhà khoa học Trung quốc công bố bằng sáng chế độc quyền (patent Trung quốc CN 1125033 C) về tổng hợp memantin hydroclorua xuất phát từ 1-brom-3,5-dimetyladamantan (A), axit sulfuric (B) và axetonitril (C) trong 2 bước theo sơ đồ sau:



Quy trình sản phẩm trung gian 1-axetamido-3,5-dimetyl-adamantan (D) không tinh chế (HS 154%) và sau đó thủy phân tạo sản phẩm trong natri hydroxit (E) với dung môi etylen glycol (EG) và cuối cùng tạo muối với HCl 14% (F), hiệu suất tổng gộp của cả quá trình là 79%.

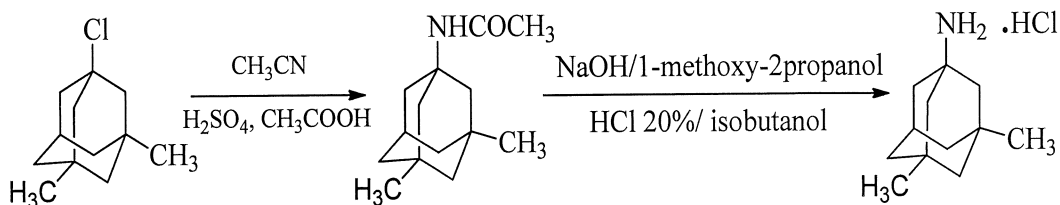
(6) Năm 2004, các nhà khoa học Trung Quốc công bố bằng độc quyền sáng chế (patent Trung quốc CN 1,544,415) về tổng hợp memantin hydroclorua

đi từ 1-brom-3,5-dimethyladamantan và ure bằng phương pháp nung khan không dung môi ở nhiệt độ từ 150-180°C, sau đó axit hóa với HCl đặc để thu được memantin hydroclorua với hiệu suất khoảng 51-59%.

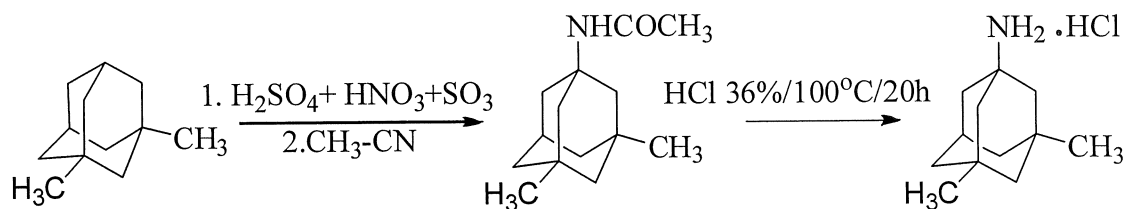


(7) Năm 2006, bằng sáng chế Trung Quốc (patent Trung quốc CN 1,267,403C) đưa ra quy trình tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-brom-3,5-dimethyladamantan và ure ở các tỷ lệ khác nhau bằng phương pháp nung chảy không dung môi ở nhiệt độ từ 140-180°C, sau đó axit hóa với HCl đặc để thu được memantin hydroclorua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

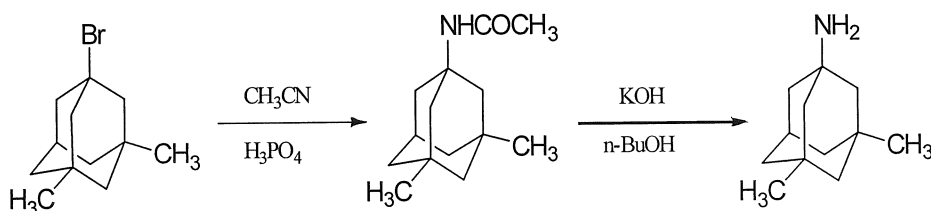
(8) Năm 2006, công bố sáng chế Mỹ US 2006/025885 đưa ra phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1-clo-3,5-dimethyladamantan và axetonitril trong hỗn hợp axit sulfuric và axit axetic để cho 1-axetamido-3,5-dimethyl-adamantan và sau đó thủy phân tạo sản phẩm trong natri hydroxit với các dung môi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



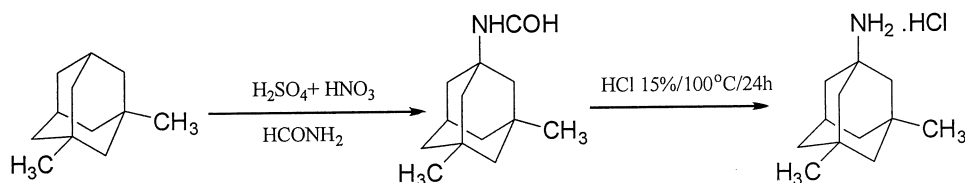
(9) Năm 2006, Schreiner, Peter R. và Wanka, Lukas công bố sáng chế quốc tế WO 2006010362 A1 về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1,3-dimethyl-adamantan thông qua hợp chất trung gian 1-axetamido-3,5-dimethyladamantan bằng cách cho 1,3-dimethyladamantan tác dụng với hỗn hợp H₂SO₄ 98% và HNO₃ 65% ở 0°C trong 10 phút tiếp đó cho thêm oleum (SO₃ 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-dimethyladamantan với hiệu suất 60% (tinh chế bằng Al₂O₃), tiếp đó deaxetyl hóa 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%.



(10) Năm 2006, Valeriano Merli và các cộng sự (công bố sáng chế quốc tế WO 2006076562 A1) đã 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%.



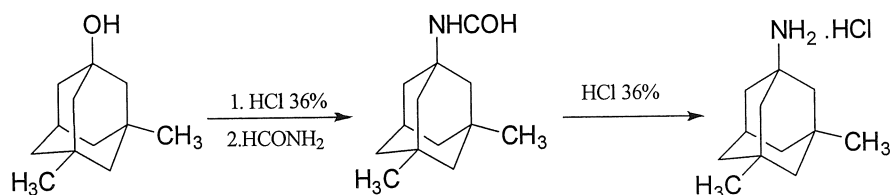
(11) Năm 2006, Andrey, A. Fokin; Peter, R. Schreiner công bố sáng chế (DE 102006009279 A1, WO 2007101536 A1, EP 1989175) về tổng hợp memantin hydroclorua đi từ 1,3-dimetyl-adamantan, formamit trong hỗn hợp gồm H_2SO_4 98% và HNO_3 65% ở 0°C trong thời gian 16-20 giờ (khuấy 0°C qua đêm) và tiếp đó 90 phút ở nhiệt độ phòng để được dẫn xuất 1-formyl-1,3-dimetyladamantan (tinh chế bằng sắc ký cột hiệu suất 89,3%), tiếp đó deformyl hóa 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

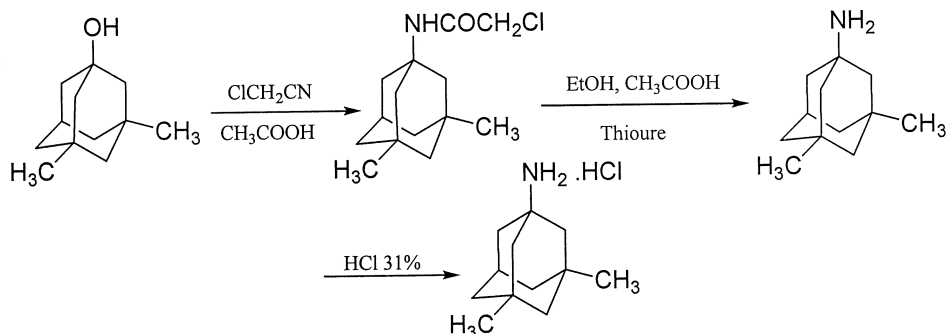
hóa ở 0°C hoặc 0-5°C trong thời gian rất dài (duy trì qua đêm) để được 1-formyl-1,3-dimethyladamantan mà không có công bố nào cải tiến bỏ đi điều bất tiện này.

(12) 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-dimethyladamantan 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-dimethyladamantan. 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%.



(13) 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-brom-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 hóa với HCl đặc để thu được sản phẩm với hiệu suất khoảng 69%.

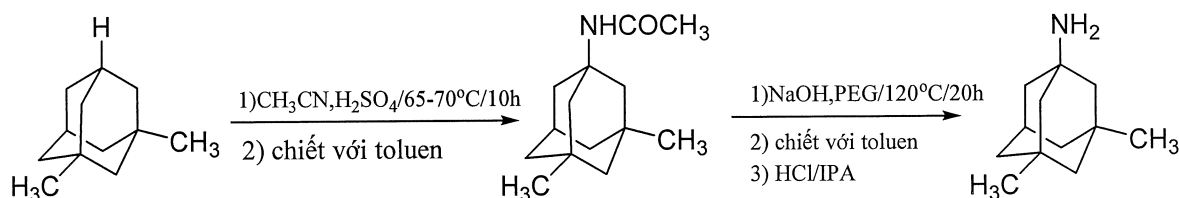
(14) Năm 2009, Schickaneder và cộng sự đã công bố yêu cầu cấp bằng sáng chế US 20090082596 A1 phương pháp điều chế các dẫn xuất adamantylamin từ 1-hydroxy-3,5-dimethyladamantan trong 3 bước theo sơ đồ phản ứng sau:



Kết quả nghiên cứu của Schickaneder cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất 2-clo-N-(3,5-dimethyladamantan-1-yl)axetamit đạt từ 69,9-96,91%,

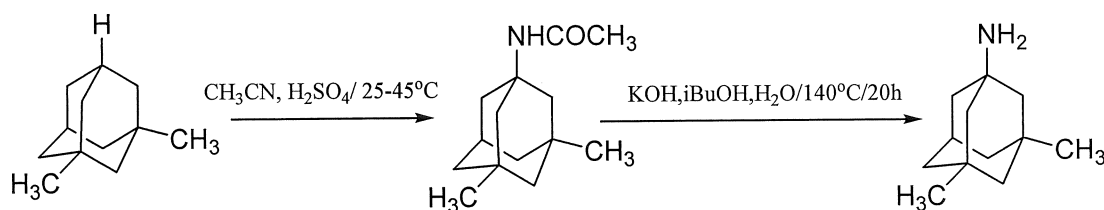
bước thủy phân tạo memantin bazơ là 74,5%, hiệu suất quá trình tạo muối memantin hydroclorua là 69,2%.

(15) Năm 2009, Satyanarayana Reddy và cộng sự (WO 2009/057140 A2) đã công bố phương pháp điều chế memantin hydroclorua từ 3,5-dimethyladamantan trong 2 bước theo sơ đồ phản ứng sau:



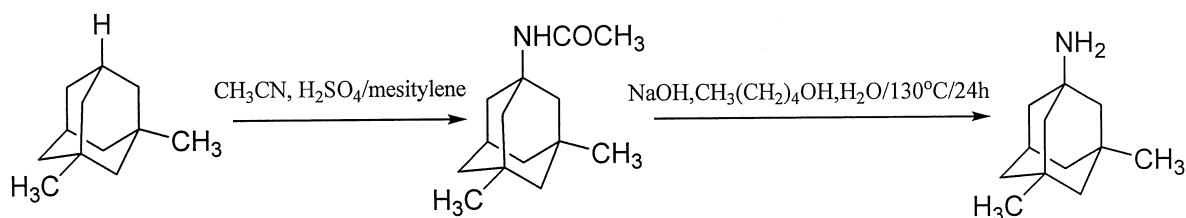
Hiệu suất giai đoạn 1 tạo dẫn chất axetyl là 93%, giai đoạn 2 thủy phân là 72-77%.

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



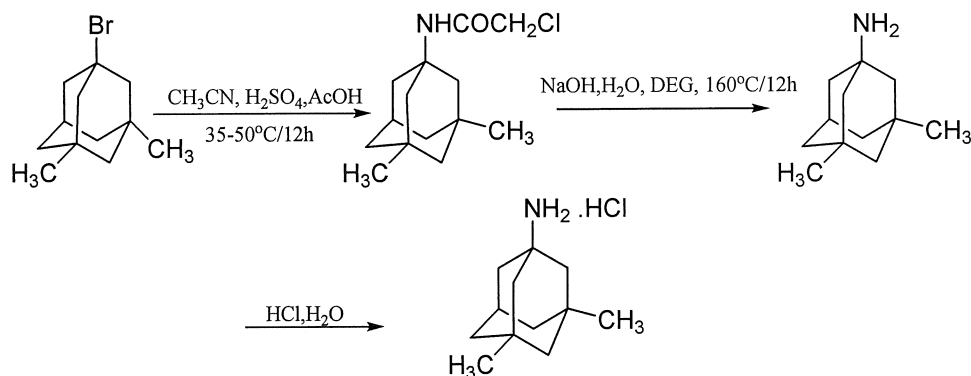
Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimethyl-adamantan-1-yl)axetamit đạt được là rất thấp.

(17) Năm 2014, Shimo, Tetsuya công bố yêu cầu cấp bằng sáng chế về tổng hợp memantin từ 3,5-dimethyladamantan (WO 2014115638 A1) trong 2 bước theo sơ đồ phản ứng sau:.

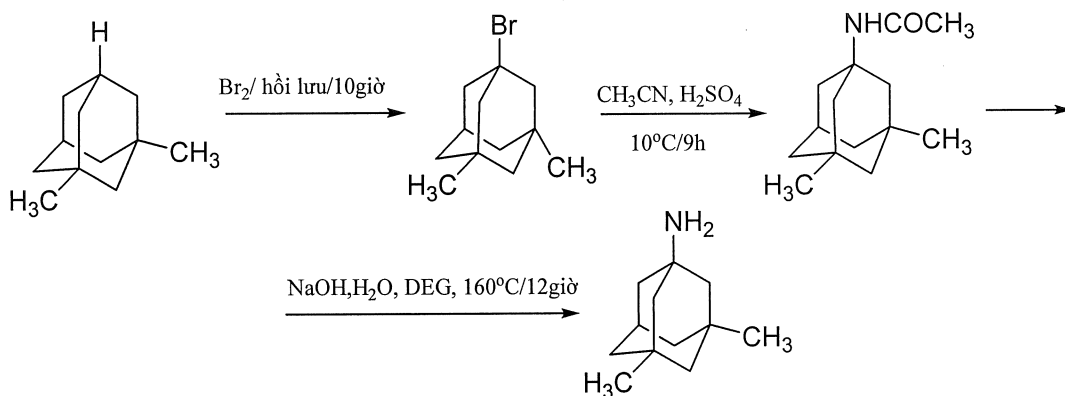


Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimethyl-adamantan-1-yl)axetamit đạt được là 80% và giai đoạn 2 là 100%.

(18) 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-dimetyladamantan trong 3 bước theo sơ đồ phản ứng sau:

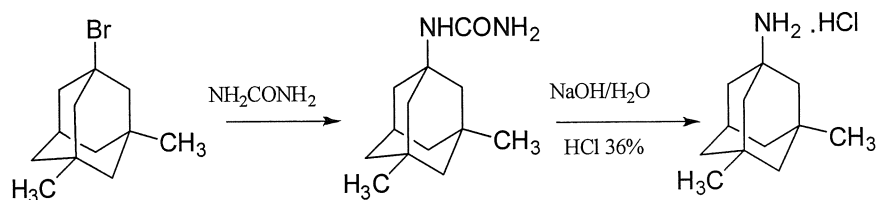


(19) Cũng trong năm 2014, Peng, Chao (patent Trung Quốc CN 103553932) đã công bố phương pháp điều chế memantin từ 3,5-dimetyladamantan trong 3 bước phản ứng theo sơ đồ phản ứng sau:

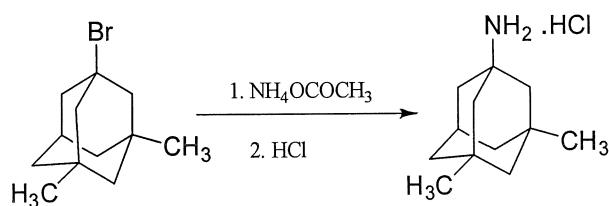


Với hiệu suất giai đoạn 1 là 88%, giai đoạn 2 là 94%.

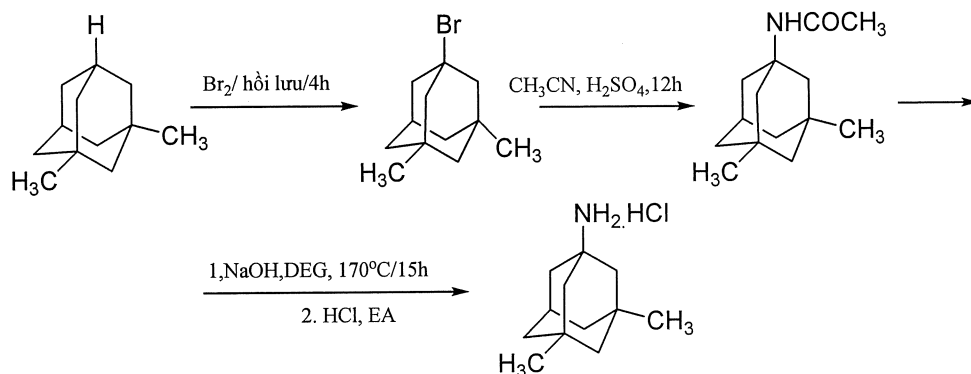
(20) Năm 2014, yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế của Trung Quốc (CN 103,664,640 A) đã tổng hợp memantin hydroclorua bằng cách cho 1-brom-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với ure trong dung môi các alcol khác nhau ở 20-200°C (trong bình chịu áp lực) trong thời gian từ 15-48 giờ để cho hợp chất trung gian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



(21) Năm 2015, các tác giả 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-dimetylformamid trong dimetylformamid ở 150°C, sau đó xử lý với HCl 2N để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (90%).

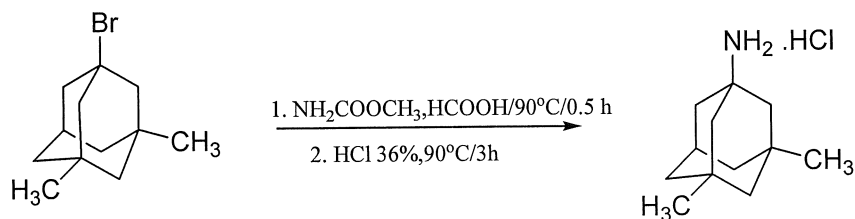


(22) Năm 2015, Zheng, L. và cộng sự công bố phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của khung adamantan trong đó có amantadin hydroclorua (J. Pharm. & Biomed. Sci. 15, 05(04), 276-290) đi từ 1,3-dimetyladamantan với sơ đồ phản ứng sau:

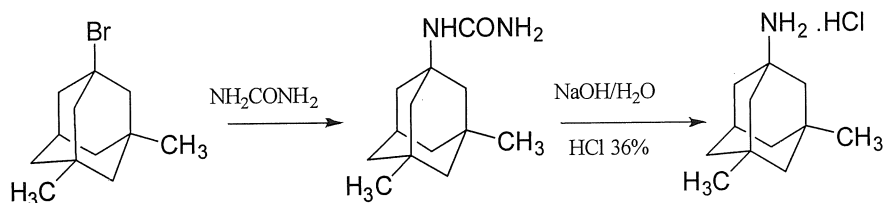


Với hiệu suất giai đoạn điều chế 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan) là 88%, giai đoạn tạo amantadin hydroclorua là 63%.

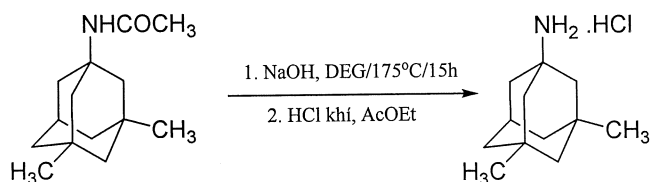
(23) Năm 2016, các nhà khoa học Trung Quốc (patent Trung Quốc CN 103833555 B) đã điều chế memantin hydroclorua bằng cách cho 1-brom-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với metyl carbamat trong axit formic ở 90°C, sau đó xử lý với HCl 36% để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (75-87%).



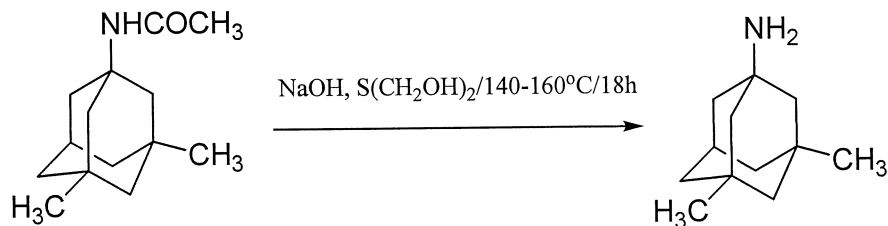
(24) Năm 2017, Kazuyuki Sugawara và CS (JP 2017039656 A) đã tổng hợp amantadin hydroclorua từ 1-brom-3,5-dimetyl-adamantan và urea bằng cách cho 1-brom-3,5-dimetyladamantan tác dụng với ure trong dung môi DMA, ở 140°C trong thời gian từ 2-8 giờ để cho hợp chất trung gian 1-uredo-3,5-dimetyl-adamantan.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



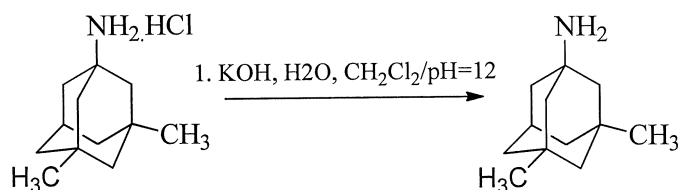
(25) Năm 2017, Suzuki Naoto và CS (patent Nhật bản JP 2017114820 A) công bố bằng sáng chế điều chế amantadin hydroclorua từ 1-axetyl-amido-3,5-dimetyl-adamantan với hiệu suất đạt 90% theo sơ đồ phản ứng sau đây:



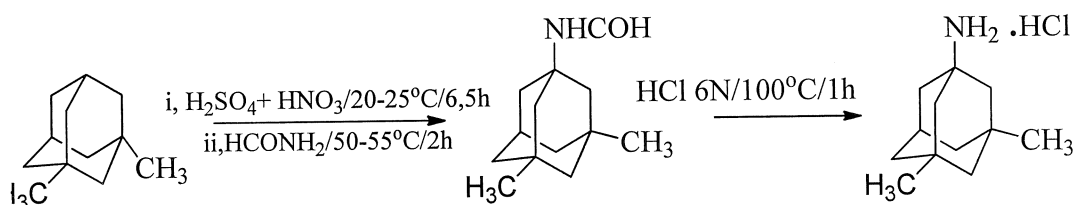
(26) Cũng năm 2017, Su, Xu; Xu Wei công bố sáng chế về điều chế memantin bazơ đi từ 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan (patent Trung quốc CN 106946713, 2017) theo sơ đồ phản ứng sau đây:



(27) 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:



(28) 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 hóa 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%.



Qua các phương pháp liệt kê nêu trên cho thấy: có 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-dimetyladamantan hoặc 1-brom-3,5-dimetyladamantan, đi qua các hợp chất trung gian 1-axetylamido-3,5-dimetyladamantan hoặc 1-formamido-3,5-dimetyladamantan, 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 hóa chất loại đắt tiền, không thông dụng hoặc hóa chất độc hại có thể gây ô nhiễm môi trường, tiêu tốn hóa chất quá nhiều (nhiều hơn mức cần thiết), có nhiều quy trình cần thao tác ở nhiệt độ thấp (0-5°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 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 là:

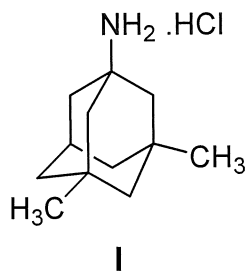
1- Đưa ra một quy trình tổng hợp memantin hydroclorua đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy trình, sử dụng các nguyên liệu công nghiệp sẵn có dễ kiếm, có các thông số kỹ thuật tối ưu ổn định để tiết kiệm nguyên phụ liệu, nhờ đó có thể nâng cao hiệu suất tổng gộp của cả quy trình.

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.

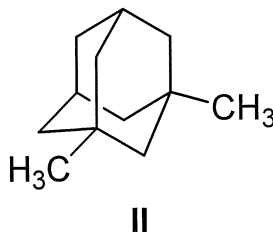
3- Không sử dụng dung môi độc hại, dễ cháy nổ để xử lý, phân lập, tách, tinh chế các chất trung gian cũng như sản phẩm.

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 của cả quá trình.

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

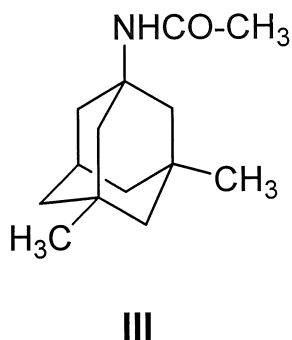


xuất phát từ 1,3-dimetyl-adamantan (**II**):



trong hai bước phản ứng là:

i) cho **II** tác dụng với axetonitril và hỗn hợp axit sulfuric 96-98% và axit nitric 64-65% 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 KOH trong hỗn hợp etylen glycol (EG) và nước để cho memantin, tiếp đó cho tạo muối với dung dịch axit clohydric 14% 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 91-92%.

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 hóa liên kết C-H trên carbon bậc ba chứa trong phân tử 1,3-dimetyladamantan (**II**), theo đó cho hợp chất **II** tác dụng với hỗn hợp axit sulfuric 96-98% axit nitric 64-65% (hỗn hợp axit này vừa là tác nhân vừa là xúc tác) lúc đầu ở nhiệt độ từ 25°C trong 2,5 giờ, tiếp theo là ở nhiệt độ này cho axetonitril vào hỗn hợp trong thời gian 0,25 giờ, sau đó nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 40°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 3,5 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 97,65%, 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 etylen glycol (EG) và nước để cho memantin, tiếp đó cho tạo muối với dung dịch axit clohydric 14% 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 axetonitril được thực hiện trong hỗn hợp axit sulfuric và axit nitric (hỗn hợp axit sulfuric và axit nitric vừa là tác nhân vừa là xúc tác) ở nhiệt độ 25°C với thời gian 2,5 giờ và sau đó với axetonitril ở 40°C trong 3,5 giờ. Tỷ lệ mol sử dụng giữa axit sulfuric : axit nitric : axetonitril : 1,3-dimetyl-adamantan trong phản ứng là 7 : 0,63 : 4 : 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%) : axetonitril : 1,3-dimetyladamantan) là 51,3 : 20 : 9,1 : 20 : 1) như trong công bố sáng chế quốc tế số 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**, 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 KOH trong hỗn hợp nước-etylen glycol ở 140°C trong 15 giờ và việc xử lý, tách, tinh chế và loại tạp chất khỏi sản phẩm memantin bazơ được thực hiện trên cơ sở loại các tạp chất bằng nước và chiết bằng diclometan.

Theo một phương án khác của sáng chế trong bước thứ hai, sau khi deaxetyl hóa **III** và xử lý, loại tạp chất, tách, tinh chế để được memantin bazơ thì bước tiếp theo là tạo muối thành memantin hydroclorua (**I**) được thực hiện với dung dịch axit clohydric 14%.

Theo đây:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 3 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 25°C vừa khuấy vừa cho 1 phần khối lượng 1,3-dimetyl adamantan vào 4,2 phần khối lượng axit sulfuric và 0,24 phần khối lượng axit nitric, duy trì ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ, tiếp theo đó cho từ từ 1 phần khối lượng axetonitril vào hỗn hợp trên, sau cho hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 40°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 3,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ 5-10°C). tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 16,4 phần khối lượng H₂O đá, chiết hỗn hợp này với 17 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 97,74%), 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 2,12 phần khối lượng KOH, 1,36 phần khối lượng nước và 7 phần khối lượng etylen glycol (EG) đã được hòa tan, sau đó làm nóng lên đến 140°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 15 giờ, tiếp đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng và vừa khuấy vừa đổ từ từ vào 22,5 phần khối lượng nước-đá, theo đó chiết hỗn hợp này với 18 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 6,0 phần khối lượng dung dịch HCl 14%, sau đó nâng nhiệt độ lên 60°C và khuấy duy trì trong vòng 1 giờ. Cất loại 2/3 thể tích nước trong áp suất giảm, cho thêm 1,3 phần khối lượng etyl axetat, và

khuấy làm nóng lên 60°C trong 0,5 giờ, sau đó làm lạnh xuống 0-5°C trong 1 giờ, tủa tạo ra được lọc, rửa lại với 0,7 phần khối lượng etyl axetat lạnh, sau đó sấy khô ở tủ sấy chân không nhiệt độ 60°C, thu được 0,91 phần memantin hydroclorua (hiệu suất 93-94%), sản phẩm nóng chảy ở 289-294°C.

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 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 việc sử dụng nguyên liệu độc hại thừa gây ô nhiễm môi trường v.v.), 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 (91%) (khi tiến hành quy trình làm hai giai đoạn riêng biệt) và 92% (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 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 ba cổ có khuấy từ, ở 5-10 °C vừa khuấy vừa cho từ từ 9,3 ml (8,21g; 0,05 mol) 1,3-dimetyladamantan vào 19,2 ml (35,1g; 0,35 mol) H₂SO₄ 96-98% trong vòng 20 phút, tiếp đó là 2,2ml (1,98g; 0,0315 mol) HNO₃ 64-65% trong khoảng 10 phút, nâng nhiệt độ lên 25°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 2,5 giờ. Sau đó ở nhiệt độ từ 20-25°C nhỏ giọt từ từ 10,5ml (8,2 g; 0,2 mol) axetonitril vào hỗn hợp phản ứng trong 15 phút. Khi đã nhỏ xong axetonitril, nâng nhiệt độ phản ứng từ từ lên đến 40°C và duy trì trong 3,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở 5 - 10°C, cho từ từ hỗn hợp này vào 100ml nước-đá, khuấy đều trong vòng 30 phút. Chiết hỗn hợp phản ứng 3 lần với diclometan (100ml). Gộp dịch chiết, rửa lại 3 lần bằng nước cất (100ml). Làm khan bằng Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan, cất thu hồi dung môi, thu được chất rắn màu vàng nhạt, kết tinh lại trong hexan theo tỷ lệ 0,28g/1ml thu được 10,80 g 1-axetamido-3,5-dimetyladamantan (hiệu suất 97,65%). Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy 111-113°C; R_f=0,5 (hệ dung môi

axeton: hexan = 2: 4). **IR** (cm^{-1}): 3294-3260 (N-H), 2945-2862 (C-H), 1655 (C=O). **MS** (m/e): 221,9 $[M+1]^+$; 177,8 $[M-(\text{CH}_3\text{CO})]^+$; 162,9 $[M-(\text{CH}_3\text{CONH})]^+$. **^1H -NMR**(500 MHz, CDCl_3), (δ): 0,84(s, 6H); 1,11-1,19 (q, 2H); 1,27-1,29 (d, 2H); 1,36-1,39 (q, 2H); 1,61- 1,67 (q, 4H); 1,83 (s, 2H), 1,90 (s, 3H); 2,12-2,14 (m, 1H); 5,35 (s, 1H, NH). **^{13}C -NMR** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 169,4(C=O); 53,5(C_1) 50,6 (2C, C_2 , C_9); 47,6 (C_4); 42,7(C_{10}); 40,1 (C_7); 32,3 (2C, C_3 , C_5); 30,1 (C_8); 30,0 (2C, C_{11} , C_{12}); 24,6 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

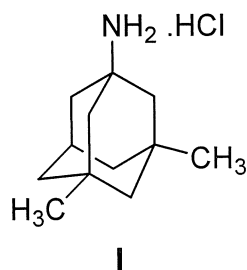
Ví dụ 2: Tổng hợp memantin hydroclorua (**I**) từ N-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (**III**).

Trong bình cầu cho 11,12g (0,05mol) 1-acetamido-3,5-dimetyladamantan và 70 ml etylen glycol (EG), 15ml nước và 23,6 g (0,36 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 trong vòng 15 giờ (theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng, hệ dung môi axeton: hexan = 2 : 4, thuốc thử hiện màu dragendoff). Sau khi kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng và thêm vào 200ml nước lạnh khuấy đều. Chiết hỗn hợp sau phản ứng 3 lần bằng diclometan (200ml), gộp dịch chiết và làm khan bằng Na_2SO_4 khan. Cất loại dung môi còn khoảng 50ml thể tích thì thêm vào 63 ml (0,261 mol) dung dịch HCl 14%, khuấy đều ở nhiệt độ $55\text{-}60^\circ\text{C}$ và duy trì trong vòng 1 giờ, sau đó cất loại 2/3 thể tích dưới áp suất giảm, tiếp đó cho thêm 15 ml etyl axetat và làm nóng lên 60°C 20 phút, rồi làm lạnh hỗn hợp xuống $0\text{-}5^\circ\text{C}$ trong 1 giờ, tua tạo ra được lọc, rửa tua bằng 10ml etyl axetat, tinh thể sấy ở 60°C trong tủ sấy chân không đến khối lượng không đổi, thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng, khối lượng 10,05g **I** (đạt hiệu suất 93,16%). Sản phẩm nóng chảy ở $289\text{-}294^\circ\text{C}$ (WO 2005062724 A2 là $290\text{-}295^\circ\text{C}$); $R_f = 0,23$ (hệ dung môi cloroform : metanol = 2 : 4). **IR**(KBr), (cm^{-1}): 3209-3115(N-H), 3010-2910(C-H), 1358 (C-N); **MS**, m/z : 179,9 $[M-(\text{HCl})]^+$, 162,9 $[M-(\text{NH}_2.\text{HCl})]^+$; **^1H -NMR** (500MHz, CDCl_3), δ (ppm) 8,32 (s, 3H); 2,21-2,20(m, 1H); 1,89 (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, $J=12,5\text{Hz}$, 1H); 1,32-1,29 (d, $J=12,5$, 2H); 1,22-1,20(d, $J=12,5\text{Hz}$, 1H); 1,16-1,14(d, $J=12,5\text{Hz}$, 1H); 0,86 (s, 6H); **^{13}C -NMR** (125MHz, CDCl_3), δ (ppm): 54,4 (C_1), 49,8(2C, C_2 và C_9); 46,4 (C_4); 41,8 (2C, C_6 và C_{10}); 39,2 (C_7); 32,6 (C_3 và C_5); 29,8 (C_8); 29,6 (2C, C_{11} và C_{12}).

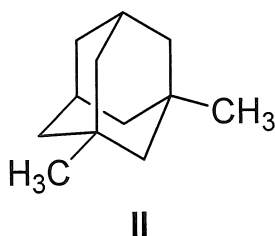
Ví dụ 3: Tổng hợp memantin hydroclorua (**I**) từ 1,3-dimetyl adamantan (**II**)

Trong bình cầu ba cổ có khuấy từ, ở $5\text{-}10^\circ\text{C}$ vừa khuấy vừa cho từ từ 9,3 ml (8,21g; 0,05mol) 1,3-dimetyladamantan vào 19,4 ml (35,1g; 0,35mol) H_2SO_4

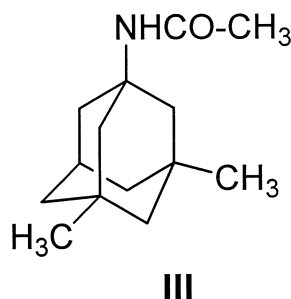
96-98% trong vòng 20 phút, tiếp đó là 2,2ml (1,98g; 0,0315 mol) HNO_3 64-65% trong khoảng 10 phút, nâng nhiệt độ lên 25°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 2,5 giờ. Sau đó ở nhiệt độ từ $20-25^\circ\text{C}$ nhỏ giọt từ từ 10,5ml (8,2 g; 0,2mol) axetonitril vào hỗn hợp phản ứng trong 15 phút. Khi đã nhỏ xong axetonitril, nâng nhiệt độ phản ứng từ từ lên đến 40°C và duy trì trong 3,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở $0 - 5^\circ\text{C}$, cho từ từ hỗn hợp này vào 100 ml nước-đá, khuấy đều trong vòng 30 phút. Chiết hỗn hợp phản ứng 3 lần với diclometan (100 ml). Gộp dịch chiết, rửa lại 3 lần bằng nước cất (100 ml). Làm khan bằng Na_2SO_4 khan, lọc loại chất làm khan, cất thu hồi dung môi, thu được chất rắn màu vàng nhạt (1-acetamido-3,5-dimetyladamantan thô), cho toàn bộ lượng chất này vào hỗn hợp gồm 15ml nước và 23,5g (0,36 mol) KOH 85% và 70 ml etylen glycol (EG). Khuấy đều hỗn hợp này và nâng nhiệt độ dần lên 140°C rồi duy trì phản ứng ở nhiệt độ này trong vòng 15 giờ (theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng, hệ dung môi axeton: hexan = 2 : 4, thuốc thử hiện màu dragendoff). Sau khi kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng và thêm vào 200 ml nước lạnh khuấy đều. Chiết hỗn hợp sau phản ứng 3 lần với diclometan (200 ml), gộp dịch chiết và làm khan bằng Na_2SO_4 khan. Cất loại dung môi còn khoảng 50ml thể tích thì thêm vào 63 ml (0,26 mol) dung dịch HCl 14%, khuấy đều ở nhiệt độ 60°C và duy trì trong vòng 1 giờ, sau đó cất loại 2/3 thể tích dưới áp suất giảm, tiếp đó cho thêm 15 ml etyl axetat và làm nóng lên 60°C 20 phút, rồi làm lạnh hỗn hợp xuống $0-5^\circ\text{C}$ trong 1 giờ, tua tạo ra được lọc, rửa tua bằng 10ml etyl axetat, tinh thể sấy ở 60°C trong tủ sấy chân không đến khối lượng không đổi, thu được 9,89 g (hiệu suất 91,65%) sản phẩm **I**, là chất rắn màu trắng. Sản phẩm nóng chảy ở $289-294^\circ\text{C}$; Hàm lượng (GC): 99,91%; $R_f = 0,23$ (hệ dung môi cloroform : metanol = 2: 4).

Yêu cầu bảo hộ**1. Phương pháp tổng hợp 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 hai bước:

i) cho 1,3-dimetyl-adamantan (**II**) tác dụng với axetonitril trong hỗn hợp axit sulfuric 96-98% và axit nitric 64-65% ngay trong một bước, lúc đầu ở 25°C trong 2,5 giờ, sau đó tăng lên ở 40°C trong 3,5 giờ; tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng giữa 1,3-dimetyl adamantan (**II**) : axit sulfuric : axit nitric : axetonitril là 1 : 7 : 0,63 : 4, để thu được *N*-axetyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (**III**);

ii) deaxetyl hóa hợp chất **III** với KOH trong hỗn hợp nước và etylen glycol (EG) ở 140°C trong 15 giờ để thu được memantin, tiếp đó memantin

được tạo muối với dung dịch axit clohydric 14% trong để thu được sản phẩm memantin hydroclorua (**I**), lệ mol các chất tham gia phản ứng giữa KOH: EG : H₂O : **III** : HCl 7,2 : 25 : 16,6 : 1 : 5,22.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó 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 hợp chất **III** đó là diclometan hoặc cloroform, mà tốt hơn là với diclometan.

3. 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 bằng hòa tan trong nước và chiết bằng diclometan sau đó tạo muối thành memantin hydroclorua (**I**) với dung dịch axit clohydric 14%.