



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



2-0004054

(51) **C07C 209/00; C07C 211/38; C07C 209/08**
2022.01

(13) **Y**

(21) 2-2023-00461

(22) 28/08/2019

(67) 1-2019-04737

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/10/2019 379A

(71) 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); Trần Văn Hùng (VN); Nguyễn Thị
Thùy (VN).

(54) **PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP HOẠT CHẤT MEMANTIN HYDROCLORUA**

(21) 2-2023-00461

(57) Giải pháp hữu ích 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, 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: Bước một là 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 formamit ở 85°C để được N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), bước tiếp theo là deformyl hoá và tạo muối hợp chất này với dung dịch HCl 26% ở 100°C để cho sản phẩm I.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

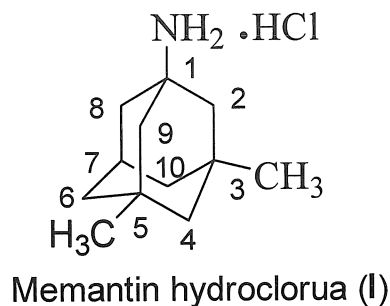
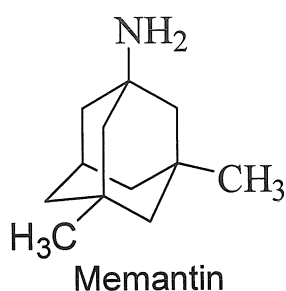
Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp hoạt chất memantin hydroclorua (I), thực hiện chỉ trong hai bước phản ứng bằng cách cho 1,3-dimetyl-adamantan (II) tác dụng với formamit trong axit nitric để được N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), tiếp theo là deformyl hoá II thành memantin và tạo muối với dung dịch HCl.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Memantin hydroclorua (tên khoa học 3,5-dimethyltricyclo [3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amine hydroclorid) 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, v.v. Memantin được FDA phê chuẩn để đưa vào điều trị Alzheimers từ năm 2003.

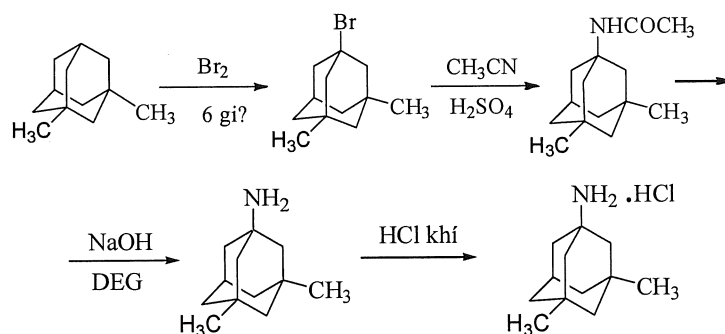
Memantin là một dẫn xuất của amantadin được sử dụng phổ biến trong việc điều trị chứng sa sút trí tuệ và hoạt động như một chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartate. Memantin ở nồng độ cao có thể ức chế được lý, cơ chế tính mềm dẻo của khớp thần kinh được cho là tiềm ẩn trong học tập và trí nhớ. Memantin có thể cải thiện chức năng não ở bệnh Alzheimer và cũng 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 cholinesteraza có thể cho kết quả có lợi trong điều trị bệnh. Dạng sử dụng của memantin là muối với axit clohydric của nó có tên là memantin hydroclorua.

Công thức của memantin và memantin hydroclorua:

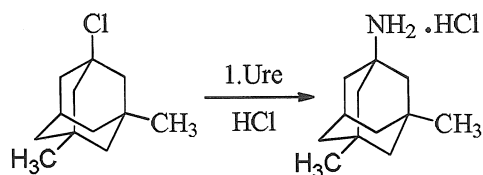


Có nhiều công trình công bố về việc tổng hợp memantin và memantin hydrochlorua, xuất phát từ nhiều nguồn nguồn liệu khác nhau nhưng chủ yếu là từ 1,3-dimetyl-adamantan và dẫn xuất halogeno hoặc hydroxyl của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguồn liệu như nhau là 1,3-dimetyl-adamantan hay 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan nhưng bằng các điều kiện phản ứng khác nhau, tác nhân, xúc tác, dung môi khác nhau, 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 một số phương pháp tổng hợp memantin và memantin hydrochlorua đã được công bố:

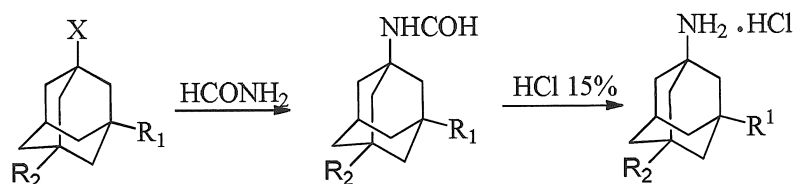
(1) Năm 1968, lần đầu tiên quy trình tổng hợp memantin hydrochlorua được Krumkalns Eriks và cộng sự (patent Mỹ số US 3,391,142A) công bố từ 1,3-dimetyl-adamantan theo sơ đồ phản ứng sau, với hiệu suất tổng gộp là 54%:



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

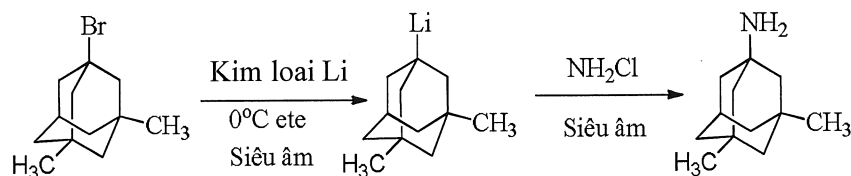


(3) Năm 1991, Joachim Bormann, Markus R. Gold, Wolfgang Schatton (patent Mỹ số US 5,061,703A) bộc lộ phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất của memantin hydroclorua. Theo đó, quá trình tổng hợp memantin hydroclorua gồm 2 bước: cho 1-halogeno-3,5-dialkyl-adamantan tác dụng với formamit tiếp sau đó là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

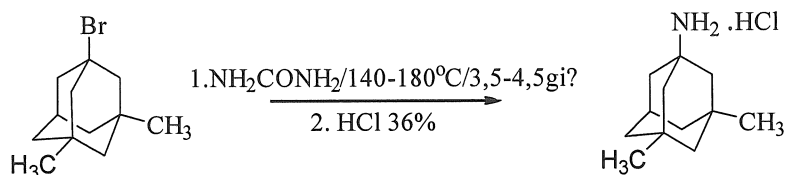


R^1, R^2 : alkyl thấp; X: Cl, Br.

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

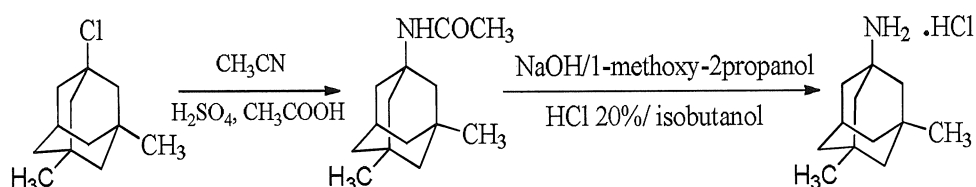


(5) Năm 2004, các nhà khoa học Trung quốc đã công bố bằng độc quyền sáng chế (patent Trung Quốc số CN 1,544,415) về tổng hợp memantin hydroclorua xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure bằng phương pháp nung khan không dung môi ở nhiệt độ từ 150-180°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được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

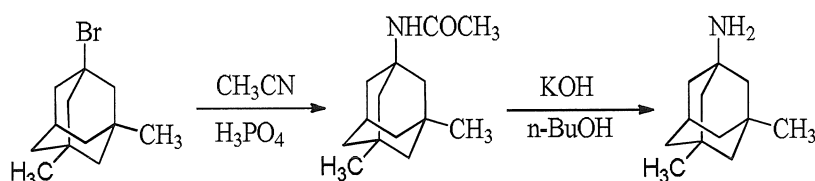


(6) Năm 2006, các nhà khoa học Trung quốc công bố bằng độc quyền sáng chế (patent Trung Quốc số CN 1,267,403 C) về tổng hợp memantin hydroclorua xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure ở các tỷ lệ khác nhau bằng phương pháp nung chảy không dung môi ở nhiệt độ từ 180-240°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được memantin hydroclorua với hiệu suất khoảng 51-60%.

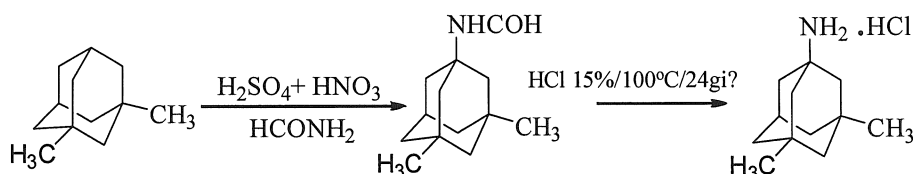
(7) Năm 2006, công bố đơn Mỹ số US 2006/025885 bộc lộ quy trình để tổng hợp memantin hydroclorua xuất phát từ 1-cloro-3,5-dimetyl-adamantan và acetonitril trong hỗn hợp axit sulfuric và axit acetic để tạo ra 1-axetamit o-3,5-dimetyl-adamantan và sau đó thủy phân tạo sản phẩm trong natri hydroxit với các dung môi khác nhau (ví dụ: 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxi-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol). Sau đó được xử lý với axit clohydric 20% trong isobutanol để chuyển thành dạng memantin hydroclorua.



(8) Năm 2006, Valeriano Merli và các cộng sự (công bố quốc tế số WO 2006/076562 A1) bộc lộ quy trình tổng hợp memantin hydroclorua xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan, acetonitril và axit phosphoric qua hợp chất trung gian 1-axetamit o-3,5-dimetyl-adamantan, sau đó tiến hành thủy phân trong môi trường kali hydroxit trong dung môi là rượu butylic. Tổng hiệu suất của phương pháp là 74%.

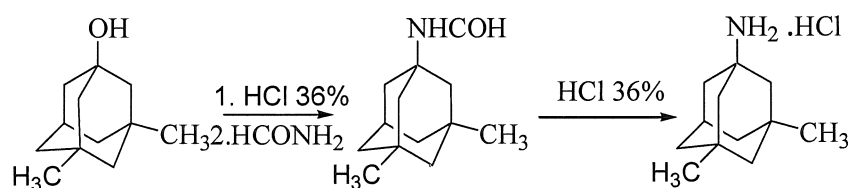


(9) Năm 2006, Andrey, A. Fokin; Peter, R. Schreiner (công bố đơn DE 102006009279 A1) bộc lộ quy trình tổng hợp memantin hydroclorua xuất phát từ 1,3-dimetyl-adamantan, formamit trong hỗn hợp gồm H_2SO_4 98% và HNO_3 65% ở 0°C trong thời gian 16-20 giờ (khuấy 0°C qua đêm) và 90 phút ở nhiệt độ phòng để 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%.



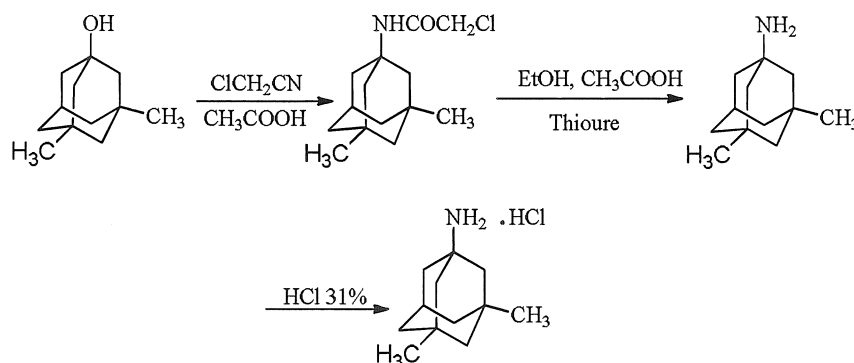
Trên cơ sở của phương pháp này nhiều nhóm nghiên cứu với những giải pháp cải tiến cũng đã được công bố trong một loạt các đơn và/hoặc bằng độc quyền sáng chế (WO 2007/101536 A1; EP 1989175A1; US 8,138,375 B2; WO 2006/010362; WO 2009/115334 A2; WO 2010/083996 A1; EP 2103597 A1). Điều ngạc nhiên là tất 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).

(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 tạo ra 1-cloro-3,5-dimetyl-adamantan tiếp đó cho hợp chất này tác dụng với formamit trong dung môi có thể là rượu như metanol, etanol, butanol, v.v. hoặc xeton như (acetone), nhiệt độ phản ứng duy trì trong khoảng $120-160^\circ\text{C}$ (trong bình chịu áp) để tạo ra 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%. Tổng hiệu suất của cả quá trình là 58%.



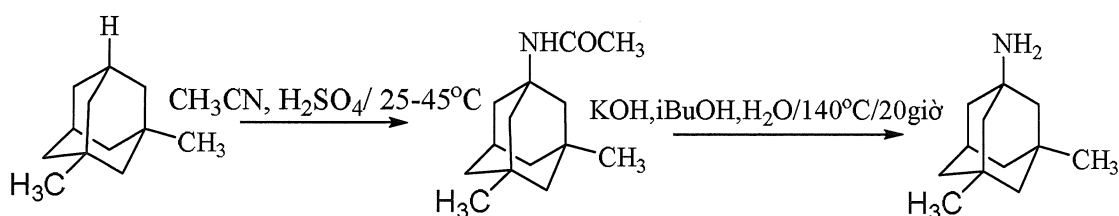
(11) Năm 2008, Fuli Zhang và cộng sự công bố bằng độc quyền sáng chế (patent Mỹ số US 7,355,080 B2) về tổng hợp memantin hydroclorua xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure trong dung môi là axit formic có nồng độ khác nhau ở nhiệt độ từ 80°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được sản phẩm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

(12) Năm 2009, Schickaneder và cộng sự (công bố đơn Mỹ số US 2009/0082596 A1) bộc lộ phương pháp điều chế các dẫn xuất adamantylamin từ 1-hydroxy-3,5-dimetyl-adamantan theo sơ đồ phản ứng sau:.



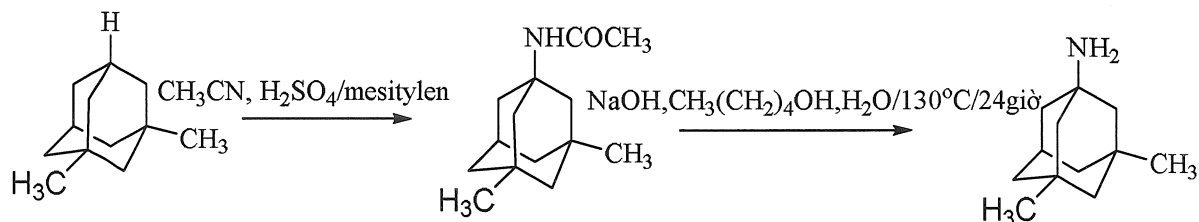
Kết quả nghiên cứu của Schickaneder cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất 2-cloro-N-(3,5-dimetyl-adamantan-1-yl)axetamit đạt từ 69,9-96,91%, bước thuỷ phân tạo memantin bazơ là 74,5%, hiệu suất quá trình tạo muối memantin hydroclorua là 69,2%.

(13) Năm 2014, Agarwal, Nand Lal và cộng sự (công bố quốc tế số 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:.



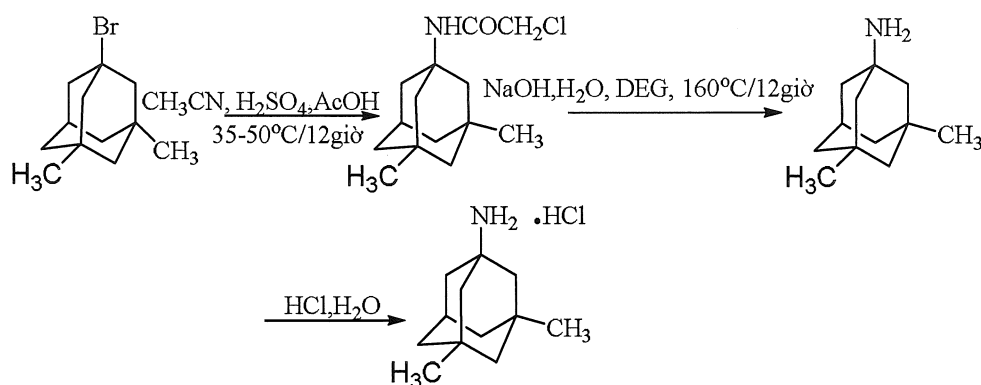
Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimetyl-adamantan-1-yl)axetamit đạt được là rất thấp.

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

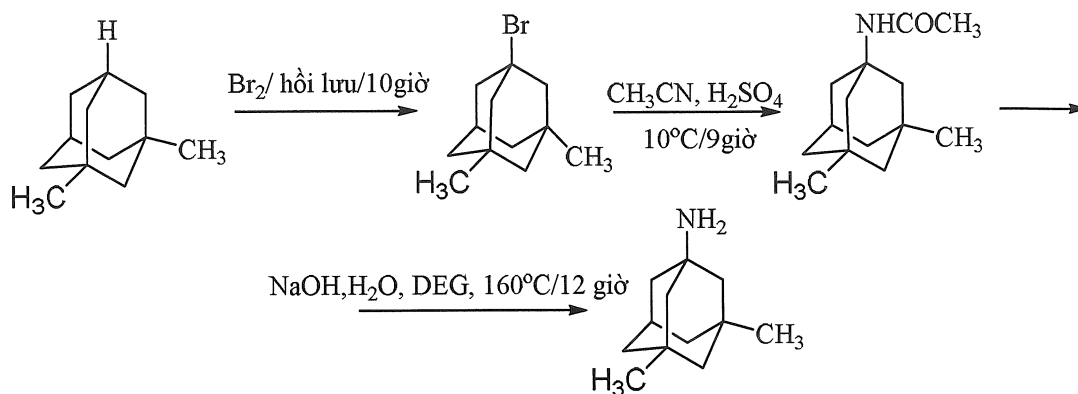


Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất (3,5-dimetyl-adamantan-1-yl)axetamid đạt được là 80% và giai đoạn 2 là 100%.

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

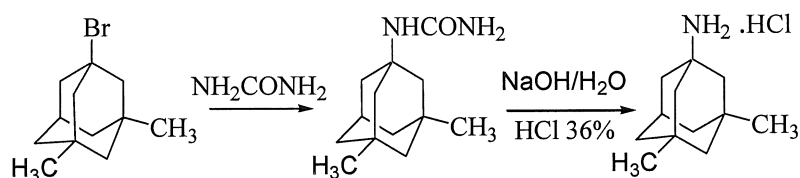


(16) Cũng trong năm 2014, Peng, Chao (patent Trung Quốc số CN 103553932) đã công bố phương pháp điều chế memantin từ 3,5-dimetyl-adamantan trong 3 bước phản ứng theo sơ đồ phản ứng sau:

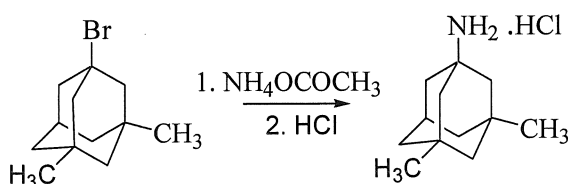


Với hiệu suất giai đoạn 1 là 88%, giai đoạn 2 là 94%

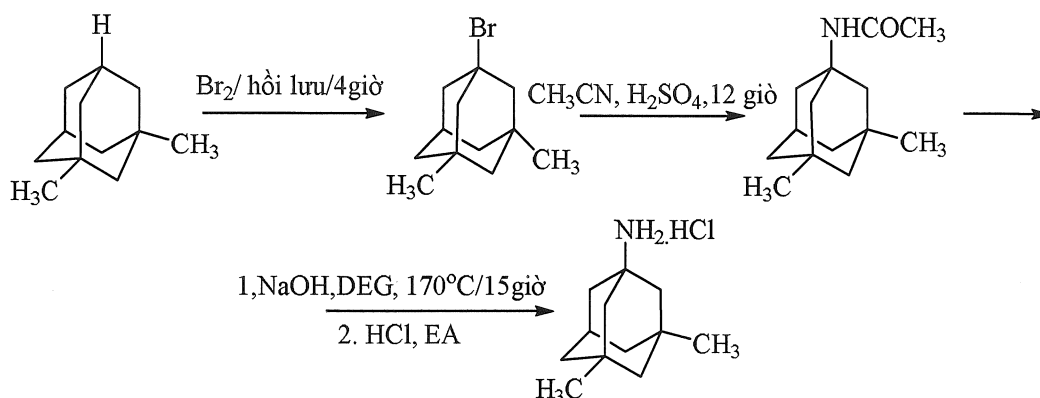
(17) Năm 2014, các tác giả sáng chế Trung quốc (công bố đơn số CN 103,664,640 A) đã thực hiện việc tổng hợp memantin hydroclorua bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với ure trong dung môi các ancol khác nhau ở 20-200°C trong thời gian từ 15-48 giờ (trong bình chịu áp) để tạo ra hợp chất 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) 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 sáng chế Trung quốc (công bố đơn số 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-dimetylformiat ở 150°C, sau đó xử lý với HCl 2N để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (90%).

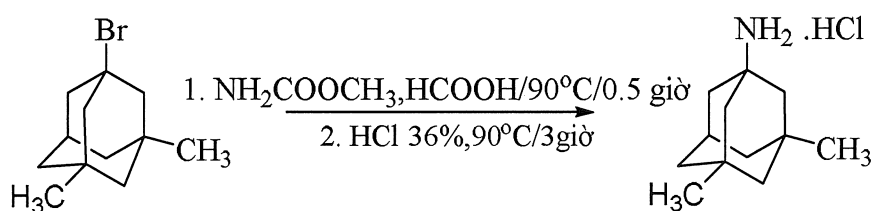


(19) Năm 2015, Zheng, L. và cộng sự công bố phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của khung adamantan trong đó có memantin hydroclorua (J. Pharm. & Biomed. Sci. 2015, 05(04), 276-290) đi từ 1,3-dimetyl-adamantan với sơ đồ phản ứng sau:



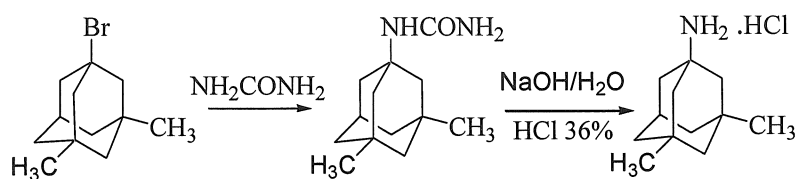
Với hiệu suất giai đoạn điều chế 1-axetamit N-3,5-dimetyl-adaman) là 88%, giai đoạn tạo amantadin hydroclorid là 63%.

(20) Năm 2016, các nhà khoa học Trung quốc (sáng chế số 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%).

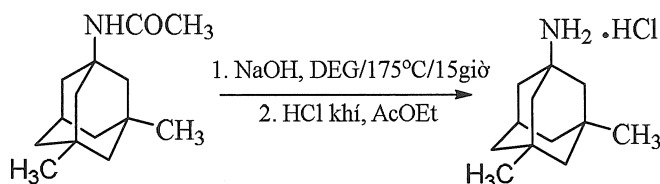


(21) Năm 2017, Kazuyuki Sugawara và cộng sự (sáng chế Nhật Bản số JP 2017039656 A) đã tổng hợp memantin hydroclorua từ 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan và ure bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan tác dụng với ure trong dung môi DMA, ở 140°C trong thời gian từ 2-8 giờ tạo ra hợp chất trung gian 1-uredo-3,5-dimetyl-adamantan. 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

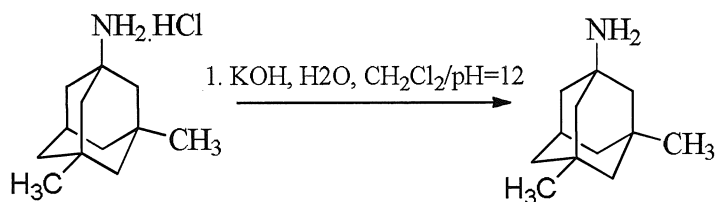
120-140°C trong thời gian 2-23 giờ, sau đó tạo muối với axit HCl đặc thu được memantin hydroclorua với hiệu suất đạt từ 47-97%.



(22) Năm 2017, tác giả Suzuki Naoto và cộng sự (sáng chế Nhật Bản số JP 2017114820 A) công bố bằng sáng chế điều chế memantin hydroclorua từ 1-axetylamido-3,5-dimetyl-adamantan với hiệu suất đạt 90% theo sơ đồ phản ứng sau đây:



(23) Năm 2019 Wertjes William C. công bố giải pháp chuyển amantadin hydroclorua thành amantadin base theo sơ đồ sau đây:



Qua các phương pháp liệt kê nêu trên cho thấy: nhiều phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua trong số này đều xuất phát từ nguyên liệu đầu là 1,3-dimetyl-adamantan hoặc 1-bromo-3,5-dimetyl-adamantan, đi qua các hợp chất trung gian 1-axetylamido-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 quy trình càng nhiều bước thì tổng hiệu suất của cả quá trình càng giảm. Nhìn chung tổng hiệu suất thu được của hợp chất này còn chưa cao (khoảng 55-75%); còn có nhiều quy trình thao tác còn phức tạp, sử dụng hoá chất loại đắt tiền, không thông dụng, hoá chất độc hại gây ô nhiễm môi trường, tiêu tốn hoá chất nhiều hơn mức

cần thiết, có nhiều quy trình cần thao tác ở nhiệt độ 0-5°C thời gian dài (qua đêm) 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, thực 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 sản phẩm theo một quy trình phức tạp, tốn kém (do cần 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. Do đó, còn có nhu cầu đối với 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).

Mục đích của giải pháp hữu ích là đưa ra một quy trình tổng hợp trong đó:

i) Trong quy trình không sử dụng 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, kỹ thuật thao tác phức tạp.

ứng ở nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ cao, áp suất lớn, kỹ thuật thao tác phức tạp.

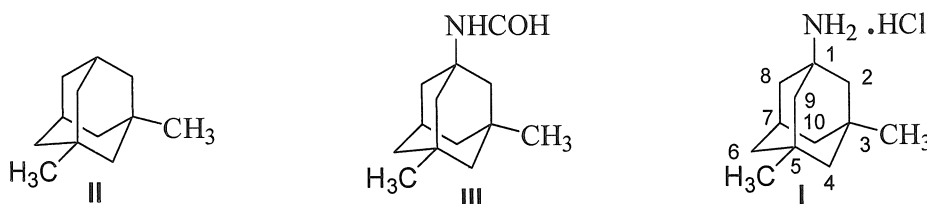
ii) Không sử dụng dung môi độc hại, dễ cháy nổ để xử lý, phân lập, tách, tinh chế các chất trung gian cũng như sản phẩm.

iii) 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, 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.

iv) Đưa ra một 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.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Theo đây giải pháp này là phương pháp tổng hợp memantin hydroclorua (I) đi từ 1,3-dimetyl-adamantan (II) trong hai bước phản ứng là: Bước 1 cho II tác dụng với formamit và axit nitric trong một bước để thu được N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III). Bước 2 là deformyl hóa hợp chất mới tạo thành III này với dung dịch axit clohydric thành memantin và đồng thời tạo muối để được memantin hydroclorua (I). Tuy nhiên, quy trình cũng có thể tiến hành trong một bước, không cần phân lập 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 trên 82%.



Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn.

- Bước thứ nhất là formamido hoá liên kết C-H trên carbon bậc ba chứa trong phân tử 1,3-dimetyladamantan (II), bằng cách: cho hợp chất II tác dụng với axit nitric (vừa là tác nhân vừa là xúc tác) lúc đầu ở nhiệt độ từ 20-25°C trong 1 giờ. Tiếp theo đó, là ở nhiệt độ này tác dụng với formamit trong thời gian 0,5 giờ, sau đó nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 85°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-diclorometan để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian hợp chất N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (III), sau đó dịch diclorometan 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.

- Bước thứ hai là tổng hợp memantin hydroclorua (I): Bằng cách cho hợp

chất **III** nhận được ở trên đồng thời deformyl hóa thành memantin và tạo muối thành memantin hydroclorua (**I**) trong dung dịch axit clohydric (axit clohydric vừa là xúc tác cho quá trình deformyl hoá vừa là tác nhân để tạo muối). Qua khảo sát thấy rằng phản ứng deformyl hoá có thể thực hiện được cả trong môi kiềm lẫn trong môi trường axit nhưng trong axit ưu việt hơn (đặc biệt là axit clohydric) vì sau khi deformyl hoá xong thì thu được ngay sản phẩm **I** mà không cần thêm bước phản ứng tạo muối với khí HCl, thời gian thực hiện lại nhanh. Tiến hành phản ứng deformyl hoá và tạo muối này trong dung dịch HCl 26% ở khoảng 100°C (hồi lưu) chỉ trong 1 giờ, hiệu suất đạt trên gần 84% .

Theo một phương án của giải pháp hữu ích thì trong bước thứ nhất tạo N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan (**III**) từ 1,3-dimetyladamantan (**II**) và formamit được thực hiện trong axit nitric (axit nitric vừa là tác nhân vừa là xúc tác) ở nhiệt độ 20-25°C với thời gian 1,2-2 giờ và sau đó với formamit ở 85°C trong 2,5 giờ (mà không cần phải duy trì khuấy qua đêm ở 0°C hoặc 0-5°C như hầu hết các tài liệu khác trước đây đã công bố khi tổng hợp N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan (**III**) từ 1,3-dimetyladamantan (**II**) và formamit được thực hiện trong hỗn hợp axit sulfuric và axit nitric [DE 102006009279 A1; WO 2007101536 A1; EP 1989175A1; US 8,138,375 B2; WO 2006010362; WO 2009115334 A2; WO 2010083996 A1; EP 2 103 597 A1]; Tỷ lệ mol sử dụng giữa axit nitric : formamit : 1,3-dimetyl-adamantan trong phản ứng là 10 : 9 : 1.

Theo một phương án khác của giải pháp hữu ích, việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (**III**) sau phản ứng cũng được đơn giản hóa: bằng cách đổ vào nước – đá rồi chiết với diclorometan, 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 phân lập và tinh chế bằng sắc ký cột như một số tài liệu công bố.

Theo một phương án khác của giải pháp hữu ích trong bước thứ hai, bước deformyl hóa **III** thành memantin và tạo muối memantin hydroclorua (**I**) được thực hiện trong một bước với dung dịch HCl 26% ở nhiệt độ hồi lưu 100°C,

trong thời gian 1 giờ, chứ không thực hiện trong dung dịch HCl 15% trong 24 giờ như một số tài liệu khác công bố.

Theo một phương án khác nữa của giải pháp hữu ích trong bước thứ hai, sau khi deformyl hóa **III** để được memantin hydroclorua (**I**) thì việc xử lý, tách, tinh chế **I** và loại tạp chất được tiến hành bằng cách kết tủa phân pha trong hỗn hợp nước - n-hexan,

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 2,5 phần khối lượng axit nitric, duy trì ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp theo đó nhỏ giọt từ từ 2,2 phần khối lượng formamit vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ, sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 85°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 2-3 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ phòng (20-25°C). tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 3 phần khối lượng H₂O đá, chiết hỗn hợp này với 4 phần khối lượng diclorometan, pha dịch hữu cơ được rửa lại với nước và điều chỉnh pH về khoảng 8 - 9 bằng dung dịch NH₄OH 25%. Dịch hữu cơ được làm khan với Na₂SO₄, lọc loại Na₂SO₄, dịch hữu cơ được cô cạn đến khô thu được 1,2 phần khối lượng N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan, (hiệu suất 97,57%, 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 7,3 phần khối lượng dung dịch HCl 26% vào 1 phần khối lượng N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan (**III**) thu được ở trên, làm nóng lên đến hồi lưu và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ, tiếp đó cất loại bớt ½ thể tích dung môi, cho thêm vào hỗn hợp trên 1,2 phần khối lượng n-hexan, đun sôi tiếp 0,5 giờ, thu được nhũ dịch. 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-etylaxetat. 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 81,84% (khi tiến hành quy trình làm hai giai đoạn riêng biệt) và 82,68% (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 giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích 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 giải pháp hữu ích 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 giải pháp hữu ích.

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

Trong bình cầu 3 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 20–25°C cho 21 ml (31,3 g; 0,5 mol) HNO₃ vào và vừa khuấy vừa cho từ từ 10,5 ml (8,38 g; 0,05 mol) 1,3-dimetyl adamantan 98% vào, duy trì ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp theo đó, ở nhiệt độ này nhỏ giọt từ từ 18ml (20,25g; 0,45 mol) formamit vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ, sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 85°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 phòng (20-25°C). Tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 80 ml nước-đá, trung hoà hỗn hợp với dung dịch NaOH 10%, chiết hỗn hợp này với 160 ml diclorometan, 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 10,13g N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan, (hiệu suất đạt 97,57%), sản phẩm này đạt yêu cầu làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà

không cần tinh chế gì thêm. **MS** (m/z): 208,16 $[M+1]^+$; **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3450,65-3199,91 (N-H); 2947,23-2846,93 (C-H); 1693,50 (C=O); **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,23 (d, $J=12,5$ Hz, 1H, NH) 7,99 (s, 1H, CHO); 6,23 và 5,25 (br, s, 1H); 2,12-2,17 (m, 1H); 1,83(s, 1H); 1,61-1,67 (m, 2H); 1,40-1,48 (m, 2H); 1,25-1,37 (m, 4H); 1,12-1,17 (m, 2H); 0,83-0,85 (m, 6H, 2 CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162,26/160,33 (C=O); 53,69/52,31 (C_1); 50,19-50,55 (2C, C_2 và C_9); 47,77 (C_4); 42,55/42,70 (C_6); 42,23 (C_{10}); 40,36 (C_7); 32,40-32,50 (2C, C_3 và C_5); 30,07/30,01 (C_8); 29,92 (C_{11}); 29,89 (C_{12}).

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

Cho 77 ml (0,44 mol) HCl 26% vào 10,55g (0,05 mol) N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl adamantan (**III**) thu được ở trên, vừa khuấy vừa làm nóng lên đến hồi lưu và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ, tiếp đó cất loại bớt 2/3 thể tích dung môi. Thêm vào hỗn hợp trên 15 ml n-hexan, đun sôi tiếp 0,5 giờ, thu được nhũ dịch. Nhũ dịch được làm lạnh xuống 5-10 $^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 1 giờ, tủa tạo ra được lọc và rửa lại với etyl axetat lạnh, kết tinh lại trong hỗn hợp etanol-ethylaxetat. Sau đó sấy chân không nhiệt độ 60 $^{\circ}\text{C}$ đến khô thu được 9,05 g memantin hydroclorua, hiệu suất 83,88%, sản phẩm đến 300 $^{\circ}\text{C}$ vẫn chưa chảy mà thăng hoa; **MS**, m/z : 180,17 $[M+1]^+$; Dạng base tự do; **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3441,45 (N-H); 2943,45, 2900,65 (CH); 1364,38 (C-N); **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,34 (s, 3H, $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$); 2,20 (m, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 1,89 (s, 2H...); 1,74 (d, $J=11,5$, 2H...); 1,68 (d, $J=11,5$, 2H...); 1,42 (d, $J=12,5$, 2H...); 1,31 (d, $J=12,5$ 2H...); 1,22 (d, $J=12,5\text{Hz}$, 1H, ..); 1,16 (d, $J=12,5\text{Hz}$, 1H, ..); 0,86 (s, 6H, 2 CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 54,38 (C_1); 49,79 (2C, C_2 và C_9); 46,38 (C_4); 41,81 (2C, C_6 và C_{10}); 39,17 (C_7); 32,59 (C_3 và C_5); 29,78 (C_8); 29,59 (2C, C_{11} và C_{12}).

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

Trong bình cầu 3 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 20–25⁰C cho 21 ml (31,5 g; 0,5 mol) dung dịch HNO₃ vào và vừa khuấy vừa cho từ từ 10,5 ml (8,38 g; 0,05 mol) 1,3-dimetyl adamantan 98% vào, duy trì ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tiếp theo đó trong nửa giờ, nhỏ giọt từ từ 18ml (20,25g; 0,45 mol) formamit vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ, sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 85⁰C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 2,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ phòng (20-25⁰C). Tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 80 ml nước-đá, trung hoà hỗn hợp với dung dịch NaOH 10%, chiết hỗn hợp này với 160 ml diclorometan, pha dịch hữu cơ được rửa lại với nước. Dịch hữu cơ được cô cạn đến khô thu được N-formyl-1-amino-3,5-dimetyl-adamantan (**III**). Cho vào hợp chất **III** vừa thu được này 75 ml (0,53 mol) HCl 6N và làm nóng lên đến hồi lưu và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ, tiếp đó cất loại bớt 2/3 thể tích dung môi, cho thêm vào hỗn hợp trên 15 ml n-hexan, đun sôi tiếp 0,5 giờ, thu được nhũ dịch. Nhũ dịch được làm lạnh xuống 5-10⁰C trong 1 giờ, tua tạo ra được lọc và rửa lại với etyl axetat lạnh. Sau đó sấy khô ở tủ sấy chân không nhiệt độ 60⁰C được 8,92g memantin hydroclorua, hiệu suất 82,68%, sản phẩm đến 300⁰C vẫn chưa chảy mà thăng hoa.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế memantin hydroclorua (I) đi từ nguyên liệu 1,3-dimethyladamantan (II) đi qua hợp chất trung gian N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (III) bao gồm hai bước:

a) tạo ra hợp chất N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (III) bằng cách cho 1,3-dimethyladamantan (II) tác dụng với axit nitric trong một bước phản ứng, ở nhiệt độ 20-25⁰C trong 1 giờ và sau đó formyl hóa với formamit được thực hiện ở 85⁰C trong 2-3 giờ, theo tỷ lệ mol giữa II : HNO₃ : NH₂-CHO là 1:10: 9; tiếp đó xử lý, tách, phân lập tinh chế sản phẩm trung gian III bằng cách đổ vào nước đá và chiết với diclorometan, sau đó cất loại diclorometan đến khô;

b) thủy phân hợp chất III thành memantin hydroclorua (I) bằng cách đun sôi III với dung dịch HCl 26% trong 1 giờ, theo tỷ lệ mol giữa III và HCl là 1: 8,8.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó việc xử lý, loại tạp chất và tách phân lập memantin hydroclorua (I) được thực hiện bằng cách kết hợp đồng bộ vừa loại tạp chất vừa kết tủa trong hệ dung môi nước - n-hexan.