



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

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

(11) 
1-0021903

(51)⁷ **C07C 209/00, 13/615**

(13) **B**

(21) 1-2017-01938

(22) 24.05.2017

(45) 25.10.2019 379

(43) 25.07.2017 352

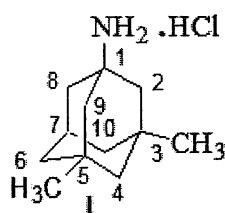
(73) **TRUNG TÂM NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG SẢN XUẤT THUỐC, HỌC VIỆN QUÂN Y (VN)**

158A đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN), Vũ Bình Dương (VN), Ngô Xuân Trinh (VN), Trần Văn Hùng (VN)

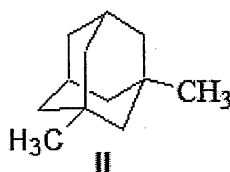
(54) **PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ MEMANTIN HYDROCLORID**

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp memantin hydroclorid (I) với thao tác đơn giản, giảm thiểu số bước của quá trình tổng hợp, rút ngắn thời gian và nâng cao hiệu suất quy trình. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp memantin hydroclorid (I):

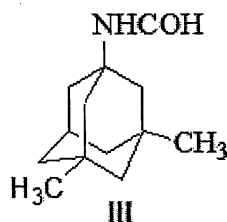


phương pháp này về cơ bản bao gồm các bước:

i) cho 1,3-dimethyl-amanadin (II):



tác dụng với axit sulfuric 96 đến 98% và axit nitric 65% ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C, sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với formamit ở 50 đến 55°C để thu được N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (III);



ii) deformyl hoá và tạo muối hợp chất này với dung dịch HCl 6N ở 100°C để tạo ra sản phẩm (I) nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

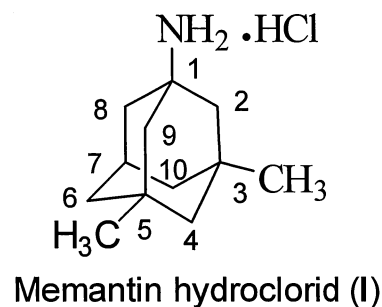
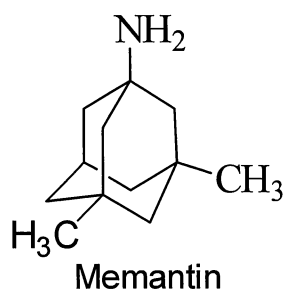
Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế memantin hydroclorid, thực hiện chỉ trong hai bước phản ứng bằng cách cho 1,3-dimethyl-adamantan tác dụng với formamit trong hỗn hợp axit sulfuric 96 đến 98% và axit nitric 65%, tiếp theo là deformyl hoá và tạo muối với dung dịch HCl.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Memantin hydroclorid (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.

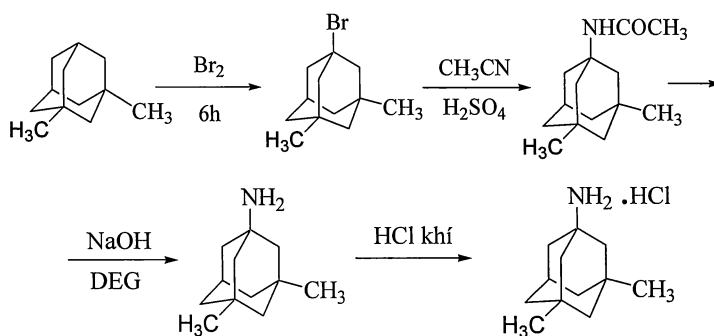
Memantin là một dẫn xuất của amantadin được sử dụng phổ biến trong việc điều trị chứng sa sút trí tuệ và hoạt động như một chất đối kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate. Memantin ở nồng độ cao có thể ức chế được lý, cơ chế tính mềm dẻo của khớp thần kinh được cho là tiềm ẩn trong học tập và trí nhớ. Memantin 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 hydroclorid của nó có tên là memantin hydroclorid.

Công thức của memantin và memantin hydroclorid:

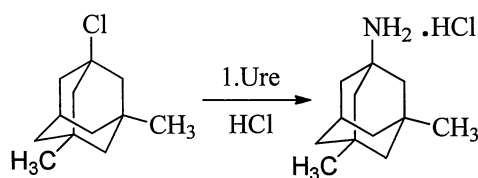


Có nhiều công trình công bố về việc tổng hợp memantin và memantin hydroclorid, xuất phát từ nhiều nguồn nguồn liệu khác nhau nhưng chủ yếu là từ 1,3-dimethyl-adamantan và dẫn xuất halogeno hoặc hydroxyl của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguồn liệu như nhau là 1,3-dimethyl-adamantan hay 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan 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 hydroclorid đã được công bố:

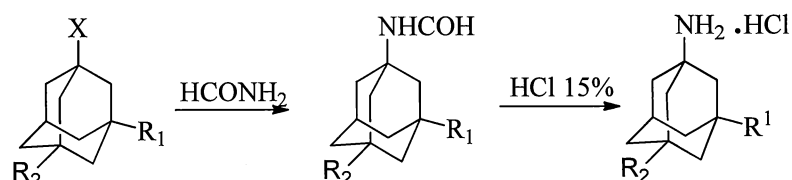
(1) Năm 1968, lần đầu tiên quy trình tổng hợp memantin hydroclorid được Krumkalns Eriks và cộng sự (patent Mỹ số US 3,391,142A) công bố từ 1,3-dimethyl-adamantan theo sơ đồ phản ứng sau:



(2) Năm 1978, Arthur Scherm, và cộng sự (patent Mỹ số US 4,122,193A) đã điều chế memantin hydroclorid từ 1-cloro-3,5-dimethyl- 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 hydroclorid. Hiệu suất của toàn bộ quá trình là 78%.

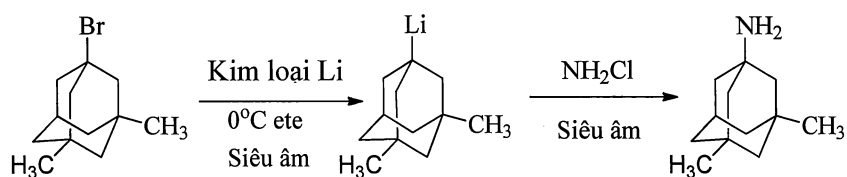


(3) Năm 1991, Joachim Bormann, Markus R. Gold, Wolfgang Schatton (patent Mỹ số US 5,061,703A) bộc lộ phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất của memantin hydroclorid. Theo đó, quá trình tổng hợp memantin hydroclorid gồm 2 bước: cho 1-halogeno-3,5-dialkyl-adamantan tác dụng với formamit tiếp sau đó là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

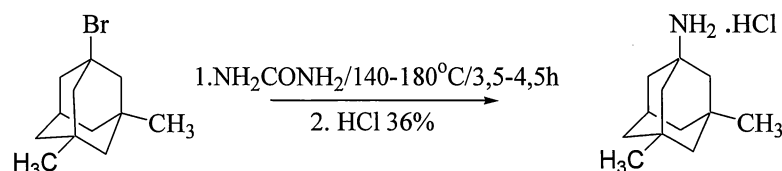


R^1, R^2 : alkyl thấp; X: Cl, Br.

(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-dimethyl-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%.

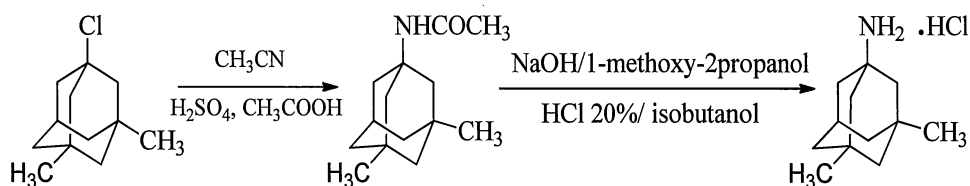


(5) Năm 2004, các nhà khoa học Trung quốc đã công bố bằng độc quyền sáng chế (patent Trung Quốc số CN 1,544,415) về tổng hợp memantin hydroclorid xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan và ure bằng phương pháp nung khan không dung môi ở nhiệt độ từ $150-180^\circ\text{C}$, sau đó axit hoá với HCl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

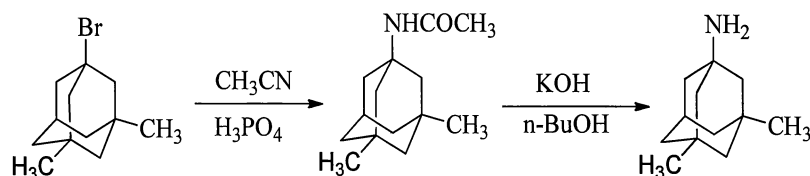


(6) Năm 2006, các nhà khoa học Trung quốc công bố bằng độc quyền sáng chế (patent Trung Quốc số CN 1,267,403 C) về tổng hợp memantin hydroclorid xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan và ure ở các tỷ lệ khác nhau bằng phương pháp nung chảy không dung môi ở nhiệt độ từ 180-240°C, sau đó axit hoá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

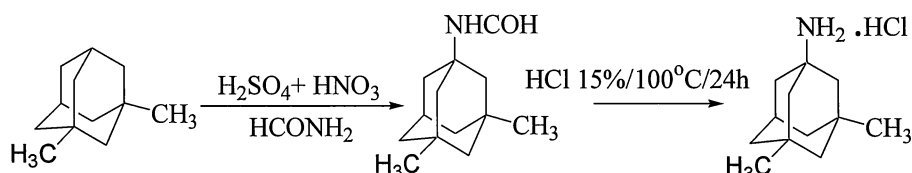
(7) Năm 2006, công bố đơn Mỹ số US 2006/025885 bộc lộ quy trình để tổng hợp memantin hydroclorid xuất phát từ 1-cloro-3,5-dimethyl-adamantan và acetonitril trong hỗn hợp axit sulfuric và axit acetic để tạo ra 1-acetamido-3,5-dimethyl-adamantan và sau đó thủy phân tạo sản phẩm trong natri hydroxit với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



(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 hydroclorid xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan, acetonitril và axit phosphoric qua hợp chất trung gian 1-acetamido-3,5-dimethyl-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%.

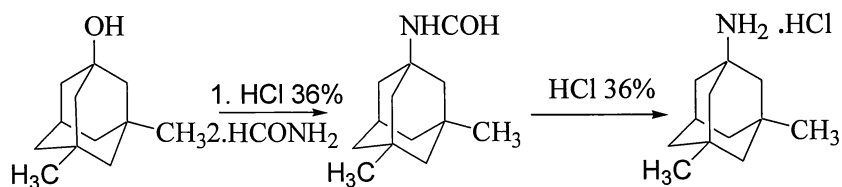


(9) Năm 2006, Andrey, A. Fokin; Peter, R. Schreiner (công bố đơn DE 102006009279 A1) bộc lộ quy trình tổng hợp memantin hydroclorid xuất phát từ 1,3-dimethyl-adamantan, formamit trong hỗn hợp gồm H_2SO_4 98% và HNO_3 65% ở 0°C trong thời gian 16-20 giờ (khuấy 0°C qua đêm) và 90 phút ở nhiệt độ phòng để được dẫn xuất 1-formyl-1,3-dimethyl-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 hydroclorid với hiệu suất 80%.



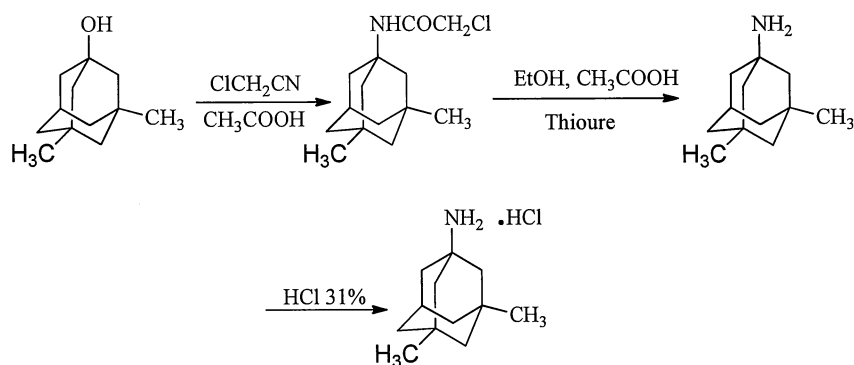
Trên cơ sở của phương pháp này nhiều nhóm nghiên cứu với những giải pháp cải tiến cũng đã được công bố trong một loạt các đơn và/hoặc bằng độc quyền sáng chế (WO 2007/101536 A1; EP 1989175A1; US 8,138,375 B2; WO 2006/010362; WO 2009/115334 A2; WO 2010/083996 A1; EP 2103597 A1). Điều ngạc nhiên là tất 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 hydroclorid bằng cách cho 1-hydroxy-3,5-dimethyl-adamantan tác dụng với HCl đặc để tạo ra 1-cloro-3,5-dimethyl-adamantan tiếp đó cho hợp chất này tác dụng với formamit trong dung môi có thể là rượu như methanol, ethanol, 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-formamito-3,5-dimethyl-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%.



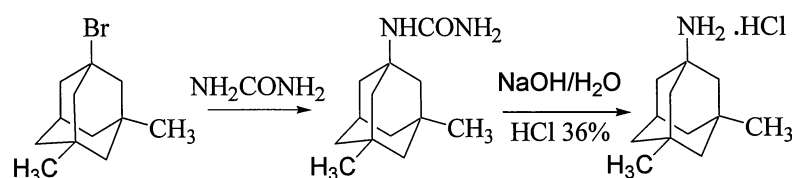
(11) Năm 2008, Fuli Zhang và cộng sự công bố bằng độc quyền sáng chế (patent Mỹ số US 7,355,080 B2) về tổng hợp memantin hydroclorid xuất phát từ 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan và ure trong dung môi là axit formic có nồng độ khác nhau ở nhiệt độ từ 80°C, sau đó axit hoá với HCl đặc để thu được sản phẩm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

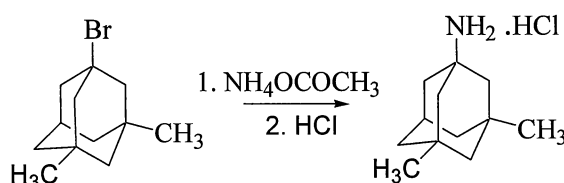


Kết quả nghiên cứu của Schickaneder cho thấy hiệu suất quá trình tạo các dẫn xuất 2-cloro-N-(3,5-dimethyl-adamantan-1-yl)acetamide đạt từ 69,9-96,91%, bước thủy phân tạo memantin bazơ là 74,5%, hiệu suất quá trình tạo muối memantin hydroclorid là 69,2%.

(13) 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 hydroclorid bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimethyl-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-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) sau đó tạo muối với axit HCl trong isopropanol thu được memantin hydroclorid với hiệu suất đạt từ 58-85%.



(14) 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 hydroclorid bằng cách cho 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan tác dụng với amoni acetat trong N-dimethylformiat ở 150°C , sau đó xử lý với HCl 2N để thu sản phẩm với hiệu suất khá cao (90%).



Qua các phương pháp liệt kê nêu trên cho thấy: nhiều phương pháp tổng hợp memantin hydroclorid trong số này đều xuất phát từ nguyên liệu đầu là 1,3-dimethyl-adamantan hoặc 1-bromo-3,5-dimethyl-adamantan, đi qua các hợp chất trung gian 1-acetylamido-3,5-dimethyl-adamantan hoặc 1-formamito-3,5-dimethyl-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 nhiều hơn mức cần thiết.

Do các ưu nhược điểm nêu trên nên trong sản xuất memantin, memantin hydroclorid 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 hydroclorid đơn giản, ít bước, ổn định, an toàn, hiệu quả hơn (hiệu suất cao để có thể hạ giá thành).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích chủ yếu của sáng chế là:

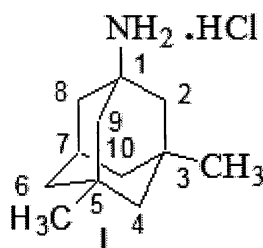
i) Đề xuất quy trình tổng hợp memantin hydroclorid đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy trình, do đó có thể nâng cao tổng hiệu suất của toàn bộ quy trình.

ii) Quy trình theo sáng chế không sử dụng dạng brom lỏng, oleum, các chất gây ô nhiễm môi trường. Ngoài ra, quy trình này không cần phải thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ cao, áp suất lớn, cũng như các kỹ thuật thao tác phức tạp.

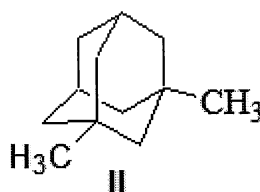
iii) Tối ưu hóa các thông số ảnh hưởng tới hiệu suất thu nhận sản phẩm của từng giai đoạn trong quy trình (nhiệt độ, thời gian phản ứng, lượng nguyên liệu sử dụng) nhằm làm giảm việc sử dụng dư thừa và không hiệu quả các nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường, nâng cao hiệu suất của cả quá trình.

Cụ thể hơn, để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp memantin hydroclorid đơn giản, giảm thiểu số bước của quá trình tổng hợp và hiệu quả.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp memantin hydroclorid (I):

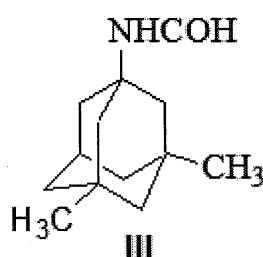


xuất phát từ 1,3-dimethyl-adamantan (**II**):



trong hai bước phản ứng:

i) cho hợp chất (**II**) tác dụng với formamit trong hỗn hợp axit sulfuric 96-98% và axit nitric 65% trong một bước để thu được N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (**III**):



ii) deformyl hóa hợp chất mới tạo thành **III** này thành memantin và tạo muối với axit clohydric để được memantin hydroclorid (**I**) nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn.

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

- Bước thứ nhất là formamito hoá liên kết C-H trên cacbon bậc ba chứa trong phân tử 1,3-dimethyladamantan (**II**) bằng cách: cho hợp chất **II** tác dụng với hỗn hợp axit sulfuric 96-98% và axit nitric 65% (vừa là tác nhân phản ứng vừa là xúc tác) lúc đầu ở nhiệt độ từ 20-25°C trong 6,5 giờ sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với formamit ở 50-55°C trong thời gian 1,5-2 giờ. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian **III** vừa có thể sử dụng phương pháp kết tủa trong nước-đá hoặc vừa có thể dùng hỗn hợp nước-dicloromethan để vừa loại tạp chất vừa chiết lấy sản phẩm trung gian hợp chất N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (**III**), sau đó dịch dicloromethan được cất loại dung môi thu được sản phẩm **III** với hiệu suất trên 97%, 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

thêm.

- Bước thứ hai là tổng hợp memantin hydroclorid (**I**): Bằng cách cho hợp chất **III** nhận được ở trên đồng thời deformyl hóa thành memantin và tạo muối thành memantin hydroclorid (**I**) trong axit clohydric (axit clohydric vừa là xúc tác 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 ngay được ngay sản phẩm **I** mà không cần thêm bước phản ứng tạo muối với khí HCl, thời gian thực hiện lại nhanh. Chúng tôi tiến hành phản ứng deformyl hoá và tạo muối này trong dung dịch HCl 6N ở khoảng 100°C (hồi lưu) chỉ trong 1 giờ, hiệu suất đạt 83,36% .

Theo một phương án của sáng chế, trong bước thứ nhất tạo N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl-adamantan (**III**) từ 1,3-dimethyladamantan (**II**) và formamit được thực hiện trong hỗn hợp axit sulfuric 96-98% và axit nitric 65% (axit sulfuric vừa là tác nhân phản ứng vừa là xúc tác) và formamit ở nhiệt độ 20-55°C với thời gian 7,-8 giờ (mà không cần phải duy trì khuấy qua đêm ở 0°C hoặc 0-5°C như hầu hết các tài liệu khác đã công bố bao gồm DE 102006009279 A1; 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. Tỷ lệ mol sử dụng giữa axit sulfuric : axit nitric : formamit : 1,3-dimethyl-adamantan trong phản ứng là 9 : 0,7: 2,5 :1 (mà không cần phải sử dụng tỷ lệ mol axit sulfuric và formamit dư nhiều so với **II** như một số tài liệu khác là 23 : 1,42 :62,5 : 1).

Theo một phương án khác của sáng chế, việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (**III**) sau phản ứng cũng được đơn giản hóa: có thể chỉ cần đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá, tua tạo ra được lọc và rửa lại bằng nước sấy khô hoặc kết hợp đổ vào nước và chiết với dicloromethan, sau đó làm khan và cất loại dung môi để thu được hợp chất trung gian **III** có chất lượng đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà

không cần tinh chế gì thêm.

Theo một phương án khác của sáng chế, trong bước thứ hai, bước deformyl hóa **III** thành memantin và tạo muối memantin hydroclorid (**I**) được thực hiện trong một bước với dung dịch HCl 6N ở nhiệt độ hồi lưu 100°C, trong thời gian 1 giờ.

Theo một phương án khác của sáng chế, trong bước thứ hai, sau khi deformyl hóa **III** để được memantin hydroclorid (**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 và n-hexan. Cụ thể là:

Giai đoạn 1: Trong bình cầu 2 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 20–25°C lần lượt cho 5 phần dung dịch H₂SO₄ 96%, và vừa khuấy vừa cho 1 phần 1,3-dimethyl adamantan 98% vào. Tiếp theo lấy 0,36 phần dung dịch HNO₃ 65% vừa khuấy vừa nhỏ từ từ vào hỗn hợp trên trong thời gian 30 phút. Sau khi nhỏ hết axit HNO₃ duy trì ở nhiệt độ nêu trên trong 6,5 giờ, tiếp đó nhỏ giọt từ từ 0,7 phần formamit vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ ở nhiệt độ 20-25°C, sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 50-55°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 1,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống 5°C. tiếp đó đổ từ từ hỗn hợp này vào 2,5 phần nước đá, chiết hỗn hợp này với 7 phần dicloromethan, 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 1,1 phần N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan, (hiệu suất 97,47%, sắc ký khí hàm lượng 98,12%), sản phẩm này đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Giai đoạn 2: Cho 7,3 phần dung dịch HCl 6N vào 1 phần N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl 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 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 methanol-ethylacetat. Sau đó sấy khô ở tủ sấy chân không nhiệt độ 60°C thu được 5,39g memantin hydroclorid, hiệu suất 83,36%, sản phẩm đến 360°C vẫn chưa chảy.

Phương pháp điều chế memantin hydroclorid (**I**) theo giải pháp của sáng chế đơn giản và có nhiều ưu điểm. Cụ thể là: 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 v.v.), nhờ đó góp phần làm cho tổng hiệu suất của quá trình sản xuất hợp chất (**I**) của giải pháp đạt được xem là rất cao (lên đến 82,16%) và có tính khả thi khi triển khai ở quy mô lớn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn thông qua các ví dụ sau đây, tuy nhiên sáng chế không bị xem là giới hạn ở các ví dụ được mô tả với phương pháp tổng quát này.

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

Trong bình cầu 2 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 20–25°C lần lượt cho 15ml (27,64g; 0,2705mol) dung dịch H₂SO₄ 96%, và 6,2 ml (5,49g; 0,03mol) 1,3-dimethyl adamantan 98% vào. Tiếp theo lấy 1,4ml (2,114g; 0,0218 mol) dung dịch HNO₃ 65% vừa khuấy vừa nhỏ từ từ vào hỗn hợp trên trong thời gian 30 phút. Sau khi nhỏ hết axit HNO₃ duy trì ở nhiệt độ trên trong 6,5 giờ, tiếp đó nhỏ giọt từ từ 3ml (3,4g; 0,075mol) formamit vào hỗn hợp này trong thời gian 30 phút (ở nhiệt độ 20-25°C). Sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ lên 50-55°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian là 1,5 giờ, sau đó làm lạnh hỗn hợp này xuống 5°C. Tiếp đó vừa khuấy vừa đổ từ từ hỗn hợp sau phản ứng này vào 30ml H₂O đá, chiết hỗn hợp này với 50ml dicloromethan, pha hữu cơ được điều chỉnh pH về khoảng 8 - 9 bằng dung dịch NH₄OH 25% và rửa lại với nước. Dịch hữu cơ được làm khan với Na₂SO₄, lọc loại Na₂SO₄ thu được dịch hữu cơ, cô đến khô thu được (6,06g, 97,47%) N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan là

dạng dịch sánh màu nâu đỏ (sắc ký khí đạt hàm lượng 98,12%). Để lạnh đông rắn lại, điểm chảy 62-66°C, sản phẩm đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Các số liệu phổ **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3348,47-3103,89 (N-H); 2946,32-2846,82,43 (C-H); 1691,20 (C=O)/; 1356,55 (C-N); **MS** (m/z): 415,0[2M+1]⁺; [M+1]⁺; 163,0 [M-NHCHO]⁺; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,23 (d, $J=7,0$ Hz, 1H, NH) 7,99 (d, $J=2,0$ Hz, 1H, CHO); 7,45 và 6,26 (br, s, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,69-1,64 (m, 2H); 1,35-1,55 (m, 4H); 1,19-1,35 (m, 4H); 1,15 (s, 2H); 0,87 (s, 3H, CH_3); 0,85 (s, 3H, CH_3); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162,63; 50,48; 50,14; 49,87; 47,56; 42,32; 42,16; 41,53; 40,13; 32,34; 32,23; 29,87.

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

Cho 46 ml (0,264 mol) HCl 6N vào 6,31g (0,03 mol) N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl 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 ½ thể tích dung môi. Thêm vào hỗn hợp trên 10 ml 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, kết tủa tạo ra được lọc và kết tinh lại trong hỗn hợp methanol-ethylacetat. Sau đó sấy chân không nhiệt độ 60°C đến khô thu được 5,39g memantin hydroclorid, hiệu suất 83,36%, sản phẩm đến 360°C vẫn chưa chảy; **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3441,45 (N-H); 2943,45-2900,65 (CH); 1364,38 (C-N); **MS**, m/z : 179,8[M-1]⁺; 162,7 [M-NH₂]⁺; **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,34 (s, 3H, $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$); 2,20 (m, 1H, $\text{C}_8\text{-H}$); 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); **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 54,38 (C_1); 49,79 (2C, C_2 và C_6); 46,38 (C_4); 41,81 (2C, C_{10} và C_9); 39,17 (C_7); 32,59 (C_3 và C_5); 29,78 (C_8); 29,59 (2C, C_{11} và C_{12}).

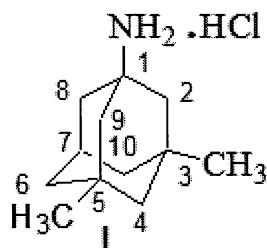
Ví dụ 3: Tổng hợp memantin hydroclorid (**I**) từ 1,3-dimethyl adamantan (**II**)

Trong bình cầu 2 cổ có khuấy từ, ở nhiệt độ 20–25°C lần lượt cho 30 ml (55,28g; 0,54 mol) dung dịch H_2SO_4 96%, và 12,5 ml (11,0g; 0,06 mol) 1,3-dimethyl-adamantan 98% vào. Tiếp theo lấy 3,0 ml (4,3g; 0,043 mol) dung dịch HNO_3 65%, vừa khuấy vừa nhỏ từ từ vào hỗn hợp trên trong thời gian 0,5 giờ. Sau khi nhỏ hết axit HNO_3 duy trì ở nhiệt độ trên trong 6,5 giờ. Tiếp đó vừa khuấy vừa nhỏ giọt từ từ 6ml (6,8g; 0,15mol) formamit vào hỗn hợp này trong thời gian 0,5 giờ ở nhiệt độ 20-25°C. Sau khi nhỏ hết tiến hành nâng nhiệt độ lên 50-55°C và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian 1,5 giờ, tiếp đó làm lạnh hỗn hợp này xuống 5°C. Sau đó đổ từ từ hỗn hợp sau phản ứng vào 60ml nước đá, chiết hỗn hợp này với 100ml dicloromethan. Dịch chiết dicloromethan được điều chỉnh pH về khoảng 8 - 9 bằng dung dịch NH_4OH 25%, rửa lại với nước, cất thu hồi dung môi trong chân không đến khô thu được N-formyl-1-amino-3,5-dimethyl adamantan (**III**).

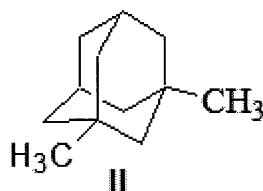
Cho vào hợp chất **III** vừa thu được ở trên 90 ml (0,53 mol) HCl 6N và làm nóng lên đến hồi lưu và duy trì ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ, tiếp đó cất loại bớt $\frac{1}{2}$ thể tích dung môi, cho thêm vào hỗn hợp trên 10 ml n-hexan, đun sôi tiếp 0,5 giờ, thu được nhũ dịch. Nhũ dịch được làm lạnh xuống 5-10°C trong 1 giờ, tua tạo ra được lọc và kết tinh lại trong hỗn hợp methanol-ethylacetat. Sau đó sấy khô ở tủ sấy chân không nhiệt độ 60°C được 10,91g memantin hydroclorid, hiệu suất 82,16%, sản phẩm đến 360°C vẫn chưa chảy.

Yêu cầu bảo hộ

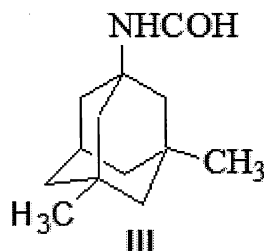
1. Phương pháp điều chế memantin hydrocloird (**I**):



xuất phát từ nguyên liệu 1,3-dimetyladamantan (**II**):



qua hợp chất trung gian N-(1-adamantyl)formamit (**III**):



phương pháp này bao gồm các bước:

i) cho 1,3-dimetyladamantan (**II**) tác dụng với formamit trong hỗn hợp axit sulfuric và axit nitric trong một bước phản ứng ở điều kiện nhiệt độ và thời gian thích hợp để thu được hợp chất N-(1-adamantyl)formamit (**III**),

ii) deformyl hóa hợp chất (**III**) này thành memantin hydroclorua bằng dung dịch HCl 6N;

trong đó:

trong bước i) để tạo ra hợp chất N-(1-adamantyl)formamit (**III**) nêu trên,

phản ứng giữa 1,3-dimetyladamantan (II) với hỗn hợp axit sulfuric và axit nitric được tiến hành ở nhiệt độ 20 đến 25°C trong 6 đến 7 giờ và phản ứng formyl hóa với formamit được thực hiện ở nhiệt độ 50 đến 55°C trong 1,5 đến 2 giờ, trong đó:

axit sulfuric có nồng độ từ 96 đến 98% và axit nitric có nồng độ từ 64 đến 65%, và

tỷ lệ mol của các chất tham gia phản ứng 1,3-dimetyladamantan (II) : axit sulfuric : axit nitric: formamit là 1 : 9 : 0,7 : 2,5;

trong bước ii), quá trình deformyl hóa và tạo muối từ hợp chất N-(1-adamantyl)formamit (III) thành memantin hydroclorua (I) được thực hiện đồng thời trong dung dịch HCl 6N ở 100°C trong 1 giờ.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước xử lý tách phân lập để thu được sản phẩm trung gian N-(1-adamantyl)formamit (III) bằng nước kết hợp hạ nhiệt độ để kết tủa sản phẩm, hoặc chiết bằng diclorometan.

3. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước xử lý, loại bỏ tạp chất và tách phân lập memantin hydroclorua (I) bằng cách kết tủa trong hệ dung môi nước và n-hexan.