



(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) 
1-0021959

(51)⁷ **C07C 209/00, 13/615**

(13) **B**

(21) 1-2017-02097

(22) 05.06.2017

(45) 25.10.2019 379

(43) 25.07.2017 352

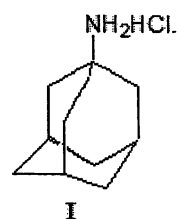
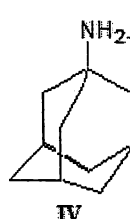
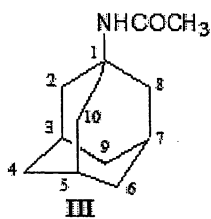
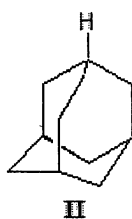
(73) **TRUNG TÂM NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG SẢN XUẤT THUỐC, HỌC VIỆN QUÂN Y (VN)**

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

(72) Phan Đình Châu (VN), Vũ Bình Dương (VN), Nguyễn Văn Thịnh (VN), Lê Trung Sơn (VN)

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

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorid (I) đơn giản, giảm số bước của quá trình, rút ngắn thời gian và hiệu suất cao. Cụ thể hơn, theo giải pháp này, amantadin hydroclorid (I) được tổng hợp trong hai bước: bước một là cho amantadin (II) tác dụng với acetonitril trong axit sulfuric nồng độ 97 đến 98% ở nhiệt độ từ 35°C đến 85°C để tạo ra N-(1-adamantyl)acetamid (III), bước tiếp theo là deacetyl hóa hợp chất này trong hỗn hợp dung môi phân cực propylen glycol - nước tỷ lệ 6,5:1, có mặt KOH, ở 125-130°C để tạo ra amantadin (IV), sau đó tạo muối amantadin hydroclorid (I) với dung dịch HCl 6N.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế amantadin hydroclorid, thực hiện chỉ trong hai bước phản ứng bằng cách cho adamantan tác dụng với acetonitril trong axit sulfuric nồng độ 97 đến 98%, tiếp theo là deacetyl hoá và tạo muối với dung dịch HCl.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế amantadin – là một thuốc kháng virus A₂, được sử dụng trong điều trị cúm A (AH7N9, AH5N1, AH1N1, v.v.) và cũng là thuốc điều trị bệnh Parkinson. Dạng sử dụng là muối amantadin hydroclorid có các biệt dược là Amantadin (Đức), Smmetrel (Mỹ, Anh, Nhật), Mantadix (Pháp).

Amantadin là tác nhân kháng virus được biết tới từ năm 1963 (patent Mỹ số US 3,310,469). Có nhiều công trình công bố về việc tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorid, đi từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau nhưng chủ yếu là từ adamantan và dẫn xuất của nó, thậm chí cùng xuất phát từ một loại nguyên liệu như nhau là adamantan hay 1-bromo-adamantan nhưng bằng các tác nhân, xúc tác, giải pháp triển khai phản ứng khác nhau thì đưa ra các quy trình điều chế có hiệu quả kinh tế cũng khác xa nhau. Sau đây là các phương pháp tổng hợp amantadin và amantadin hydroclorid đã biết trong lĩnh vực này:

(1) Năm 1960, lần đầu tiên amantadin hydroclorid được H. Stetler và CS. (*Chem. Ber.* 93, 226-230 (1960)) tổng hợp ra bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với acetonitril trong axit sulfuric đặc để thu được N-(1-adamantyl)acetamid, sau đó deacetyl hóa bằng NaOH trong diethylenglycol và tiếp đó tạo muối với HCl để tạo ra amantadin hydroclorid.

(2) Năm 1964, Haaf. W. (patent Mỹ số US 3,152,180) bộc lộ quá trình tổng hợp amantadin đi từ adamantan, bằng cách cho adamantan tác dụng với axit cyanic lỏng trong axit sulfuric đặc với sự có mặt của t-butanol để tạo ra chất trung gian N-(adamantly-1-) formamid, sau đó deformyl hóa với NaOH trong dietyenglycol, tiếp theo là tạo muối với axit HCl khan để thu được amantadin hydroclorid.

(3) Năm 1967, Marvin, P. và cộng sự (patent Mỹ số US 3,310,469) bộc lộ quá trình tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với acetonitril trong axit sulfuric đặc để tạo ra N-(1-adamantyl)acetamid, sau đó deacetyl hóa bằng NaOH trong dietylen glycol để tạo ra amantadin và tiếp đó tạo muối với một số axit và thử tác dụng ức chế một số virus cúm A khác nhau.

(4) Năm 1968, William, V. và cộng sự (patent Mỹ số US 3,388,164) bộc lộ quá trình điều chế 1-adamantanamin (amantadin) đi từ axit adamantan-1-carboxylic bằng cách cho tác dụng với natri azidua trong hỗn hợp axit trifloroacetic và anhydrid trifloroacetic để tạo ra 1-trifluoroacetamidoadamantan, sau đó deacetyl hóa hợp chất này để tạo ra 1-adamantanamin.

(5) Năm 1968, Jack Mills và cộng sự (patent Mỹ số US 3,391,142) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin bằng cách cho 1-bromo-adamantan tác dụng với ammoniac lỏng - ethanol trong bom thép ở nhiệt độ 170°C trong 15 giờ để tạo ra amantadin, sau đó tạo muối hydroclorid với khí HCl khan nước trong dung dịch ether.

(6) Năm 1976, I. K. Moiseev và cộng sự (*Khimico- Farmatsevticheskii Zhurnal*: 10(4), 32-33. (1976)) đã tổng hợp amantadin hydroclorid bằng cách cho adamantan tác dụng với axit nitric để tạo ra 1-adamantylnitrat, sau đó cho hợp chất này phản ứng với acetonitril và axit sulfuric đặc để tạo ra N-(1-adamantyl)acetylamid, tiếp đó deacetyl hóa bằng NaOH trong dietylenglycol

(DEG) để tạo ra amantadin, cuối cùng tạo muối với khí HCl khan trong ether để thu được amantadin hydroclorid.

(7) Năm 1997, A. George K. và cộng sự (patent Mỹ số US 5,599,998) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin bằng cách cho 1- bromo-adamantan tác dụng với liti và chloramin trong luồng khí nitơ dưới tác dụng của siêu âm.

(8) Năm 2000, A. Jirgensons và cộng sự (*Synthesis*, 12, 1709-1712. (2000) tổng hợp amantadin hydroclorid bằng cách cho adamantan-1-ol tác dụng với cloroacetonitril và axit sulfuric đặc để tạo ra N-cloroacetyladamantyl-1-amin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp ethanol và axit acetic để tạo ra amantadin, tiếp theo là tạo muối với khí HCl khan bão hòa trong ether.

(9) Năm 2009, Christian P. Schickaneder (công bố đơn Mỹ số US 2009/0082596 A1) bộc lộ phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorid từ nguyên liệu là 1-hydroxyadamantan qua hai giai đoạn: trước tiên cho 1-hydroxyadamantan tác dụng với cloroacetonitril và axit sulfuric đặc trong axit acetic và dimethylformamid để tạo ra N-cloroacetyladamantyl-1-amin, tiếp đó cho hợp chất này phản ứng với thioure trong hỗn hợp ethanol và axit acetic để tạo ra amantadin, tiếp theo là tạo muối amantadin hydroclorid với dung dịch HCl 31%.

(10) Năm 2009, các nhà khoa học Trung quốc Shao Guizhen và cộng sự (*Chemical Intermediate* 5, 7, 2009) đã công bố kết quả tổng hợp amantadin hydroclorid từ 1-bromo-adamantan và urea sử dụng dầu đậu nành như là dung môi cho phản ứng, phản ứng được nung nóng ở 160-190°C.

(11) Năm 2011, nhà sáng chế Trung quốc Wang Ming (patent Trung Quốc số CN 102050774B) mô tả phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorid đi từ dicyclopentadien trong bốn bước phản ứng là hydro hóa, chuyển hóa tạo khung adamantan, tạo dẫn xuất adamantyl-tricloroamin và axit hóa tạo muối.

(12) Năm 2013, He Jianxun (*Chenese Journal of Pharmaceuticals*, 2013, 44(1), 1-2)) đã công bố kết quả nghiên cứu tổng hợp amantadin hydroclorid đi từ adamantan, 2-cloroacetonitril và oleum 20%, sản phẩm tạo ra cloroacetyladamantyl-1-amin được thủy phân trong NaOH và tạo muối với HCl để tạo ra sản phẩm.

Nhiều phương pháp trong số các phương pháp này đều đi từ nguyên liệu đầu là adamantan qua hợp chất trung gian 1-acetylamido-adamantan trong 2 đến 3 bước bằng các phương pháp khác nhau, với các kỹ thuật cũng khác nhau; tuy nhiên, nhìn chung hiệu suất tổng gộp thu được của hợp chất này còn chưa cao (khoảng 55-70%); quy trình phải thực hiện trong oleum, nguy cơ ô nhiễm môi trường là không tránh khỏi. Do các nhược điểm nêu trên trong sản xuất amantadin hoặc amantadin hydroclorid, nên 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 không phải thực hiện ở nhiệt độ quá cao, áp suất lớn, thực hiện 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 chạy sắc ký cột) hoặc phải thực hiện quy trình gồm có nhiều giai đoạn, thời gian phản ứng kéo dài của các phương pháp nêu trên. Cụ thể hơn, có nhu cầu đối với quy trình sản xuất amantadin 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 phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorid đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy trình để có thể nâng cao hiệu suất tổng gộp của toàn bộ quá trình.

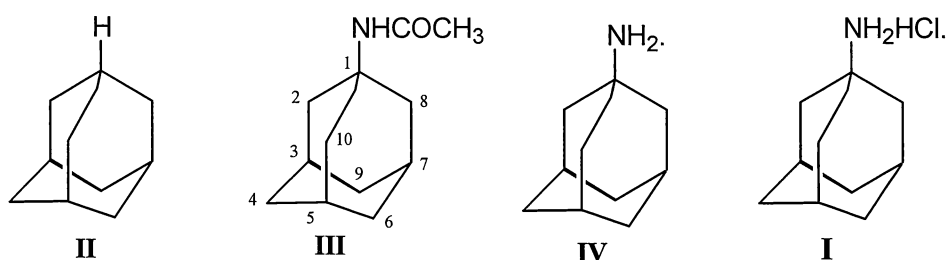
ii) Phương pháp theo sáng chế không sử dụng brom lỏng, oleum, các chất

gây ô nhiễm môi trường, không cần thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao, áp suất lớn, 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 bao gồm nhiệt độ, thời gian phản ứng, lượng nguyên liệu sử dụng, nhằm làm giảm việc sử dụng dư thừa và không hiệu quả, không sử dụng 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 amantadin và amantadin hydroclorid đơn giản, quy trình phản ứng ngắn gọn và hiệu quả.

Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorid (I) đi từ adamantan (II) trong hai bước phản ứng: bước thứ nhất là cho hợp chất (II) tác dụng với acetonitril và axit sulfuric nồng độ 97 đến 98% trong một bước để thu được N-(1-adamantyl)acetamid (III), bước tiếp theo là deacetyl hóa hợp chất (III) tạo thành này thành amantadin (IV), và tạo muối với axit clohydric để tạo ra amantadin hydroclorid (I).



Mô tả chi tiết sáng chế

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

Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorid (I) bao gồm hai bước sau:

- Bước thứ nhất là điều chế N-(1-adamantyl)acetamid (III), bằng cách:

cho adamantan (II) tác dụng với axit sulfuric loại 97-98% (vừa là tác nhân vừa là xúc tác) và acetonitril (vừa là tác nhân vừa là dung môi) ở nhiệt độ từ 35°C đến 85°C trong thời gian là 1,5-4,5 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 là hợp chất N-(1-adamantyl)acetamid (III), sau đó dịch dicloromethan được cất loại dung môi thu được sản phẩm (III), sản phẩm đủ 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 amantadin (IV) và amantadin hydroclorid (I) bằng cách deacetyl hóa N-(1-adamantyl)acetamid (III) thu được ở bước nêu trên thành amantadin trong hỗn hợp dung môi phân cực loại rượu- nước, với xúc tác kiềm như natri hydroxit hoặc kali hydroxit, ở nhiệt độ 110 -150 °C, trong thời gian 7-8,5 giờ. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm amantadin trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng nước và chiết bằng dicloromethan, sau đó chuyển thành amantadin hydroclorid với axit clohydric 6N.

Theo một phương án của sáng chế, trong bước thứ nhất tạo N-(1-adamantyl)acetamid từ adamantan và acetonitril được thực hiện trong một bước với việc sử dụng axit sulfuric 97-98% (axit sulfuric vừa là tác nhân vừa là xúc tác và acetonitril vừa là tác nhân vừa là dung môi cho phản ứng); sản phẩm trung gian tạo thành giữa adamantan và axit sulfuric không cần tách phân lập mà tác dụng luôn với acetonitril ngay trong hỗn hợp để tạo ra N-(1-adamantyl)acetamid (lúc này axit sulfuric dư trong hỗn hợp được sử dụng như là chất xúc tác cho phản ứng kiểu Ritter). Tỷ lệ mol sử dụng giữa axit sulfuric : acetonitril : adamantan trong phản ứng là 14,5 : 4 : 1.

Theo một phương án khác, việc xử lý, tách, tinh chế sản phẩm N-(1-adamantyl)acetamid sau phản ứng cũng được đơn giản hóa: cụ thể chỉ cần đổ hỗn hợp phản ứng vào nước-đá, kết tủa tạo ra được lọc và rửa lại bằng nước là

thu được sản phẩm sạch đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế thêm, hoặc chỉ cần đổ vào nước và chiết với dung môi hữu cơ và bay hơi dung môi là được sản phẩm sạch đạt tiêu chuẩn làm nguyên liệu cho giai đoạn tiếp theo mà cũng không cần tinh chế thêm.

Theo một phương án khác của sáng chế, trong bước thứ hai, bước deacetyl hóa N-(1-adamantyl)acetamid thành amantadin được thực hiện trong hỗn hợp dung môi hữu cơ phân cực loại polyalcol - nước có xúc tác kali hydroxit hoặc natri hydroxit, ở nhiệt độ 110-150°C, trong thời gian 7-8 giờ.

Theo một phương án khác của sáng chế, trong bước thứ hai, sau khi deacetyl hóa N-(1-adamantyl)acetamid để tạo ra amantadin, việc xử lý, tách, tinh chế loại tạp chất được tiến hành bằng phân pha trong nước và chiết bằng dicloromethan, sau đó amantadin được chuyển hóa thành amantadin hydroclorid bằng dung dịch HCl 6N.

Phương pháp điều chế amantadin (IV) và amantadin hydroclorid (I) theo sáng chế là 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 tiết kiệm, v.v.), nhờ đó góp phần làm tăng hiệu suất của quá trình sản xuất amantadin và amantadin hydroclorid.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được minh họa một cách cụ thể thông qua các ví dụ, tuy nhiên sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ được mô tả cùng với phương pháp tổng quát này.

Ví dụ 1: Tổng hợp N-(1-adamantyl)acetamid (III) từ adamantan

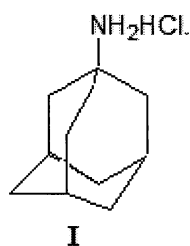
Trong bình cầu 2 cổ trên bếp khuấy từ, vừa khuấy vừa cho 6,92 g (0,05 mol) adamantan (II) vào 11 ml acetonitril (7,85g, 0,20 mol), tiếp đó ở 55-60°C nhỏ giọt từ từ 39 ml (71,4g, 0,71 mol) H₂SO₄ vào trong khoảng 1,5 giờ. Sau khi

cho hết H_2SO_4 , tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ 65°C trong vòng 2,5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống $0-5^\circ\text{C}$. Rót từ hỗn hợp sau phản ứng vào 200 ml nước-đá, xuất hiện kết kết tủa màu trắng, khuấy và làm lạnh 30 phút. Kết tủa tạo ra được chiết với dicloromethan 3 lần. Gộp dịch chiết dicloromethan lại và rửa lại với nước và với dung dịch NaHCO_3 bão hoà. Dịch hữu cơ được làm khan với Na_2SO_4 khan, lọc loại chất làm khan, cất loại dung môi đến khô, thu được 7,61 g N-(1-adamantyl)acetamid (**III**), (hiệu suất 78,76%). Sản phẩm có điểm chảy là $147-149^\circ\text{C}$; **IR**(KBr), (cm^{-1}): 3277,04 (N-H); 2900,03-2849,76 (C-H); 1643,57 (C=O); **MS**, m/z: 194 $[\text{M}+1]^+$; 151,9 $[\text{M}-\text{COCH}_3+1]^+$; 135,0 $[\text{M}-\text{NHCOCH}_3-1]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,452 (s, 1H, NH); 2,061 (s, 3H, CH_3); 1,997 (s, 6H, $\text{C}_2\text{-H}_2$, $\text{C}_8\text{-H}_2$ và $\text{C}_{10}\text{-H}_2$); 1,905 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$ và $\text{C}_7\text{-H}$); 1,673 (s, 6H, $\text{C}_4\text{-H}_2$, $\text{C}_6\text{-H}_2$ và $\text{C}_9\text{-H}_2$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 169,32 (C=O); 51,78 (C_1); 41,58 (C_2 , C_8 và C_{10}); 36,35(C_3 , C_5 và C_7); 29,41(C_4 , C_6 và C_9); 24,59 (CH_3).

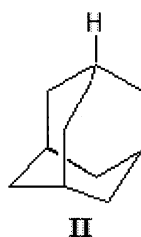
Ví dụ 2: Tổng hợp amantadin hydroclorid từ N-(1-adamantyl)acetamid

Cho vào bình cầu một cỡ 7,90 g (0,04mol) N-(1-adamantyl)acetamid, 20ml propylen glycol, khuấy và làm nóng cho tan, thêm 16,5g (0,3 mol) KOH 84% và 6 ml H_2O vào, nâng nhiệt độ $125-130^\circ\text{C}$, duy trì nhiệt độ này trong thời gian 8 giờ). Sau khi phản ứng kết thúc, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, thêm vào hỗn hợp phản ứng này 60ml nước đá, khuấy đều. Chiết hỗn hợp phản ứng với 120 ml dicloromethan. Rửa lại dịch chiết dicloromethan với nước, làm khan với natri sulfat khan. Cất loại bớt dicloromethan đến khoảng 15 ml, sau đó cho thêm 38 ml dung dịch HCl 6N và khuấy làm nóng lên 70°C cho tan hết. Chiết lấy pha nước, rửa lại pha nước với dicloromethan và đem cô bốc hơi trong chân không pha nước ở dưới 70°C đến khô, cho vào dịch này 5 ml aceton, khuấy, làm nóng lên 50°C , sau đó làm lạnh xuống $0-5^\circ\text{C}$. Kết tủa tạo ra được lọc, rửa lại với aceton lạnh, thu được amantadin hydroclorid, sấy khô ở nhiệt độ 60°C trong chân không, thu được 6,04g amantadin hydroclorid (**I**) có màu

trắng (hiệu suất 80,48%), $R_f = 0,5$ (với hệ dung môi triển khai là CHCl_3 : methanol : NH_3 25% = 6:1:1) không chảy cho đến 360°C ; **IR** (KBr), (cm^{-1}): 3331,73-3185,17 (N-H); 3054,60-2917,82 (C-H); 1363,50 (C-N); **MS**, m/z : 151,9 $[\text{M}+1]^+$; 134,9 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,284 (br, s, 3H, $\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$), 2,151 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$); 2,043 (s, 6H, $\text{C}_4\text{-H}_2$, $\text{C}_6\text{-H}_2$ và $\text{C}_9\text{-H}_2$); 1,690 (s, 6H, $\text{C}_2\text{-H}_2$, $\text{C}_8\text{-H}_2$ và $\text{C}_{10}\text{-H}_2$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 52,95 (C_1); 40,56 (C_3+C_5 và C_7); 35,38 (C_2+C_8 và C_{10}); 28,97 (C_4+C_6 và C_9).

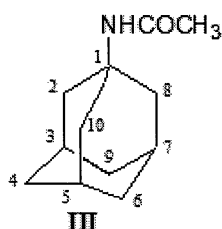
Yêu cầu bảo hộ**1. Phương pháp tổng hợp amantadin hydroclorid (I):**

đi từ nguyên liệu adamantan (**II**), axit sulfuric và acetonitril,



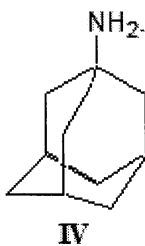
phương pháp này bao gồm các bước:

i) tạo ra hợp chất trung gian N-(1-adamantyl)-acetamid (**III**):



bằng cách cho adamantan (**II**) phản ứng với acetonitril trong axit sulfuric nồng độ 97 đến 98% chỉ trong một bước phản ứng, tách, tinh chế sản phẩm trung gian (**III**) bằng cách kết tủa trong nước, hoặc chiết với hỗn hợp nước đá - dicloromethan,

ii) deacetyl hóa hợp chất N-(1-adamantyl)-acetamid (**III**) thành amantadin trong hỗn hợp dung môi phân cực loại polyalcol - nước, với sự có mặt của xúc tác kiềm, để tạo ra sản phẩm amantadin (**IV**):



mà được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp kết tủa với nước và chiết lại kết tủa với dicloromethan, sau đó tạo muối amantadin hydroclorid (**I**) với dung dịch HCl 6N; và

trong đó:

trong bước i), phản ứng tạo N-(1-adamantyl)-acetamid (**III**) từ adamantan và acetonitril được thực hiện trong môi trường axit sulfuric đậm đặc nồng độ 97 đến 98% không chứa oleum, với tỷ lệ mol sử dụng giữa axit sulfuric : acetonitril : adamantan trong phản ứng là 14,5 : 4 : 1, và

trong đó phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 35 °C đến 85°C, tốt nhất là ở 65°C trong 2,5 giờ;

trong bước ii), phản ứng deacetyl hợp chất N-(1-adamantyl)acetamid (**III**) được thực hiện trong hỗn hợp dung môi phân cực loại polyalcol-nước, mà tốt nhất là propylen glycol-nước với tỷ lệ 6,5:1, với sự có mặt của xúc tác kiềm là kali hydroxit (KOH), và

trong đó phản ứng deacetyl hóa hợp chất N-(1-adamantyl)acetamid (**III**) được thực hiện ở nhiệt độ từ 110 đến 150°C, tốt nhất là 125 đến 130°C, trong thời gian 8 giờ;

và trong đó:

trong bước i), việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian N-(1-adamantyl)acetamid (**III**) dưới dạng kết tủa bằng cách kết hợp đồng bộ vừa loại tạp chất bằng nước vừa hạ nhiệt độ để làm giảm độ tan của sản

phẩm, nhờ đó thu được hợp chất (III) với hiệu suất cao và chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế, hoặc bằng phương pháp chiết phân pha giữa nước và dung môi hữu cơ loại tan tốt hợp chất (III), và

trong đó sử dụng dung môi hữu cơ loại tan chọn lọc hợp chất (III) là dicloromethan hoặc cloroform, mà tốt hơn là dicloromethan; và

trong bước ii), việc xử lý, loại tạp chất và tách amantadin (IV) từ hỗn hợp phản ứng deacetyl hóa được thực hiện bằng cách kết hợp đồng bộ vừa loại tạp chất bằng phân pha trong nước và chiết bằng dicloromethan, sau đó amantadin (IV) được tạo muối amantadin hydroclorid với axit HCl 6N.