

## Preliminary overview:

Panoramic Study: “ $\alpha$ -Methyldopa Synthesis”Milgreidi La-Porte , Ibelise Peña , Natasha Tellería-Mata\* 

Centro Nacional de Tecnología Química, Caracas, Venezuela.

Recibido: abril, 2020,

Aceptado: Agosto, 2020.

Autor para correspondencia: N. Tellería M. e-mail: publicacionesgpidi.cntq@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4281391>**Abstract**

This work presents the panoramic study of the patenting of the synthesis of the active principle  $\alpha$ -methyldopa, with the objective of evaluating and analyzing the routes and precursors used in said synthesis, in response to a need of the national pharmaceutical sector in the production of essential drugs. The methodology used consisted of an exhaustive search on the Patentinspiration platform using a search equation, which yielded twelve patents of interest strictly referring to the synthesis of  $\alpha$ -methyldopa. The results show how patenting has evolved over time, as well as the main countries involved in its synthesis, where China, followed by Germany, represents the leadership in the matter. In addition, a summary is presented of the main pharmaceutical companies or companies dedicated to the production of active pharmaceutical ingredients (API) that have patented the synthesis of the compound, in particular Zhenjiang University and researchers. The research carried out mentions the precursors used in the production schemes, among these are: ketones, nitriles, hydantoin, oxazolidone, aldehydes, natural compounds such as eugenol; as well as the types of synthesis to obtain it, traditional chemical synthesis and microwave irradiation.

**Keywords:**  $\alpha$ -methyldopa, chemical synthesis, antihypertensives, active pharmaceutical ingredient.

## Revisión preliminar:

Estudio panorámico: “síntesis de  $\alpha$ -metildopa”**Resumen**

El presente trabajo expone el estudio panorámico del patentamiento de la síntesis del principio activo  $\alpha$ -metildopa, con el objetivo de evaluar y analizar las vías y precursores utilizados en dicha síntesis, como respuesta a una necesidad del sector farmacéutico nacional en la producción de medicamentos esenciales. La metodología empleada consistió en una búsqueda exhaustiva en la plataforma Patentinspiration mediante una ecuación de búsqueda, la cual arrojó doce patentes de interés estrictamente referentes a la síntesis de  $\alpha$ -metildopa. Los resultados muestran cómo ha evolucionado el patentamiento en el tiempo, así como los principales países involucrados en la síntesis, donde China, seguida de Alemania, representa el liderazgo en la materia. Además se presenta un resumen de las principales farmacéuticas o empresas dedicadas a la producción de ingredientes farmacéuticos activos (API) que patentaron la síntesis del compuesto, en particular la Universidad de Zhenjiang e investigadores. La investigación realizada menciona los precursores empleados en los esquemas de producción, entre estos se encuentran: cetonas, nitrilos, hidantoína, oxazolidona, aldehídos, compuestos naturales como el eugenol; así como también los tipos de síntesis para su obtención, la síntesis química tradicional y por irradiación con microondas.

**Palabras clave:**  $\alpha$ -metildopa, síntesis química, antihipertensivos, ingrediente farmacéutico activo.

## 1. Introducción

El corazón tiene dos movimientos principales al bombear la sangre: expansión (sístole) y relajación (diástole). La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias al ser bombeada por el corazón. La tensión arterial normal en adultos es de 120 mm Hg (sístole) y de 80 mm Hg cuando el corazón se relaja (tensión diastólica). Cuando la tensión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg y/o la tensión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg, la tensión arterial se considera alta o elevada y se denomina hipertensión arterial [1]. Se asocia con cambios estructurales en el corazón y en los vasos sanguíneos, causando un funcionamiento inadecuado que pone en riesgo la integridad tanto del corazón, como de otros órganos y en muchos casos, conlleva a la muerte. Esta condición afecta aproximadamente a mil millones de personas en el mundo, atribuyendo a esta enfermedad siete millones de muertes por año. Los cambios en el estilo de vida, incluidos la implementación de hábitos dietéticos adecuados y el ejercicio, son importantes en el control de la tensión arterial, pero a menudo es requerida una combinación de terapias, que involucran medicamentos denominados antihipertensivos.

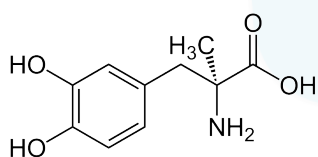


Figura 1: Estructura molecular de S-(-)- $\alpha$ -metildopa.

Fuente: Szász y Budvári [2].

La  $\alpha$ -metildopa ( $\alpha$ -metil-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina), como muestra la Figura 1 es un análogo de la DOPA (3,4-hidroxifenilalanina) y un profármaco que requiere ser metabolizado para ejercer sus efectos en el sistema nervioso central (CNS). En la Figura 2 se observa como la  $\alpha$ -metildopa se transforma a  $\alpha$ -metilnorepinefrina, que actúa como agonista en los receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2 presinápticos ubicados en el tronco encefálico, resultando en la inhibición del flujo neuronal adrenérgico. La

atenuación de la liberación de noradrenalina en el tronco encefálico reduce la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico, lo que lleva a la reducción de la presión arterial [1].

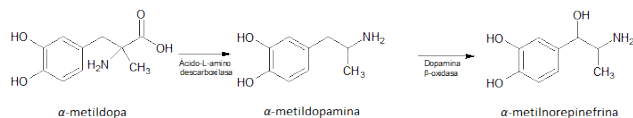


Figura 2: Metabolismo de  $\alpha$ -metildopa.

Fuente: Zwieten [3].

Estudios previos realizados en 1953, exponen que Gustav Stein y Karl Pfister sintetizaron una molécula que denominaron metildopa, como un análogo del aminoácido fenilalanina en el laboratorio Merck Sharp y Dohm, en New Jersey, como parte de un programa sobre  $\alpha$ -metilaminoácidos [4]. Por otro lado, Ted Sourkes en la universidad de McGill encontró que la molécula resultó ser un inhibidor in vitro de la enzima DOPA-d Descarboxilasa, la cual juega un rol importante en la biosíntesis de la catecolamina (asociada con el control de la presión arterial) [5].

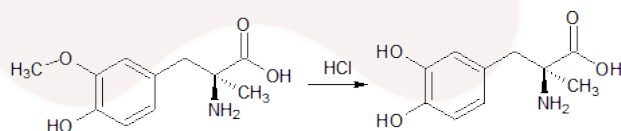


Figura 3: Síntesis de  $\alpha$ -metildopa realizada por la compañía Merck en 1953.

Fuente: Pfister y Stein [6].

Iliodromiti et al. [7] afirman que, en 1955, Stein y colaboradores presentaron las características químicas de la molécula. Además, Sneader [8] informa que en 1960, Sjoerdsma y colaboradores descubrieron que la metildopa era capaz de reducir la presión de la sangre y su perfil farmacológico fue justificado con un ensayo clínico. La Figura 3 expone la primera patente que reporta la síntesis de  $\alpha$ -metildopa, la cual fue publicada en 1953 por la empresa Merck and Co Inc [6]; patente que propone

Tabla 1: Parámetros de la búsqueda empleada en la plataforma PatentInspiration

Fecha Búsqueda	Ec. Búsqueda	Filtros
18-10-2019	(methyldopa OR ‘‘1-alpha- methyldopa’’ OR ‘‘methyl-dopa’’ OR ‘‘1-alpha-methyl-3,4-dihydroxyphenylalanine’’) AND (synthe* OR method OR preparation OR production) NOT (ester OR intermediate)	*1 por familia; *Solo título; *Código IPC (NOT): A61K31/198, G01N27/30, A61K9/00, C02F9/14, C07C45/30, C07C59/245.

la síntesis de metildopa (3,4-dihidroxifenilalanina) a partir de dl-3-hidroxi-4-metoxifenilalanina, es decir, que mediante una reacción de hidrólisis ácida del grupo metoxi con ácido clorhídrico a 150°C se obtiene una mezcla de isómeros ópticos dl-3,4-dihidroxifenilalanina.

En 1962 descubrieron que de la mezcla racémica, el isómero activo era el compuesto levo. Es decir que el isómero (S)-(-) es eficaz en el tratamiento de hipertensión, pero el isómero R-(+) es causante de efectos adversos [9], por lo que la separación de los isómeros se hizo importante en la síntesis del componente activo.

La patente US3158648 de 1964 “Resolución directa de alfa - metil -3, 4 - dihidroxifenilalanina” [10] describe la separación de la mezcla isomérica dextro-levo utilizando cristalizadores continuos; donde por precipitación selectiva al añadir una cantidad de los isómeros puros en los cristalizadores correspondientes junto con la mezcla, permite la separación de los isómeros con un rendimiento del 97,4% en el isómero L (ver Figura 4).

El Estado venezolano ha comenzado a impulsar en el país iniciativas orientadas a la síntesis y producción de principios activos que puedan garantizar el acceso de la población a fármacos que se denominan medicamentos esenciales (enfermedades prioritarias). Tal es el caso de la  $\alpha$ -metildopa para el tratamiento de la hipertensión.

En este sentido, el estudio realizado tiene como objetivo conocer y evaluar cómo ha venido evolucionando la síntesis de la molécula con la finalidad de comprender métodos y precursores plausibles para la síntesis de  $\alpha$ -metildopa que pudiesen implementarse en el país como parte

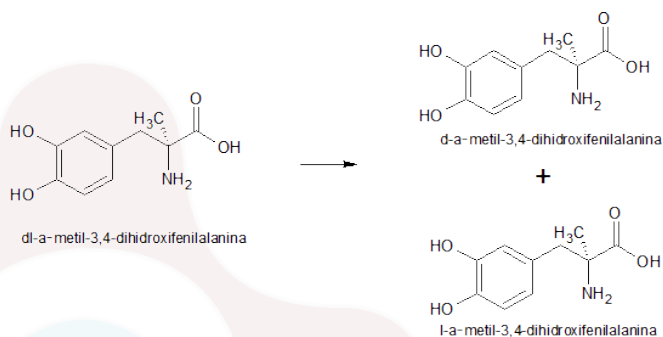


Figura 4: Resolución de flujo continuo de la mezcla de isómeros dl-metildopa.

Fuente: Jones et al. [10].

del proyecto de síntesis de principios activos y medicamentos esenciales.

## 2. Metodología

La metodología de búsqueda empleada en esta investigación está detallada en la Tabla 1. La ecuación de palabras claves fue aplicada en el campo título, eligiendo una patente por familia y excluyendo algunos códigos de Clasificación Internacional de

Tabla 2: Códigos en los filtros en la búsqueda

Código IPC	Descripción
A61K9/00	Preparaciones medicinales caracterizadas por una forma física especial.
A61K31/198	Preparaciones medicinales que contienen ingredientes activos orgánicos alfa-aminoácidos, por ejemplo alanina, ácido edético (EDTA).
C02F9/14	Múltiples pasos para el tratamiento de agua, aguas residuales y al menos un paso es un tratamiento biológico.
C07C45/30	Preparación de compuestos que tienen grupos C=O unidos solo a átomos de carbono o hidrógeno; preparación de quelatos de tales compuestos que contienen halógeno, por ejemplo hipohalogenación
C07C59/245	Compuestos que tienen grupos carboxilos unidos a átomos de carbono acíclicos y que contienen cualquiera de los grupos OH, O-metal, -CHO, ceto, éter, que contienen grupos hidroxilo u O-metal.
G01N27/30	Investigación o análisis de materiales mediante el uso de medios eléctricos, electroquímicos o magnéticos (G01N 3/00-G01N 25/00 tienen prioridad; medición o prueba de variables eléctricas o magnéticas o de propiedades eléctricas o magnéticas de materiales G01R) electrodos, por ejemplo electrodos de prueba; medias celdas.

Patentes (IPC), porque proporcionaban documentos no relacionados directamente a la síntesis de la molécula  $\alpha$ -metildopa.

La descripción de los códigos IPC se recoge en la Tabla 2. Cabe destacar que no se acotó un periodo de tiempo, debido a que la cantidad de documentos de propiedad intelectual de interés fue reducida. Los datos fueron registrados, analizados y tratados estadísticamente para la generación de indicadores patentométricos.

### 3. Discusión de resultados

La estrategia de búsqueda aplicada arrojó un total de 12 patentes relacionadas estrictamente con procesos de síntesis de  $\alpha$ -metildopa. La información está organizada en tres apartados para describir la tendencia tecnológica en el área de indicadores patentométricos, precursores y método de calentamiento.

#### 3.1. Indicadores patentométricos

##### Evolución de los documentos de propiedad intelectual sobre la síntesis de $\alpha$ -metildopa

En un periodo de 53 años han sido publicados 12 documentos de propiedad intelectual, a razón de 0,23 registros por año (ver Figura 5). En 1953 Merck introdujo la primera solicitud de patente relacionada con la síntesis de  $\alpha$ -metildopa y en el

año 1959 obtuvo su concesión. La evolución en el tiempo muestra una baja actividad patentométrica e indica que el segmento de innovación relacionado a nuevos procesos de síntesis de  $\alpha$ -metildopa es reducido. Después de vencida la concesión en el año 1976, las oportunidades de patentamiento quedan acotadas a la creación de nuevas rutas de síntesis, con nuevos precursores y metodologías que aporten o respondan a una necesidad industrial.

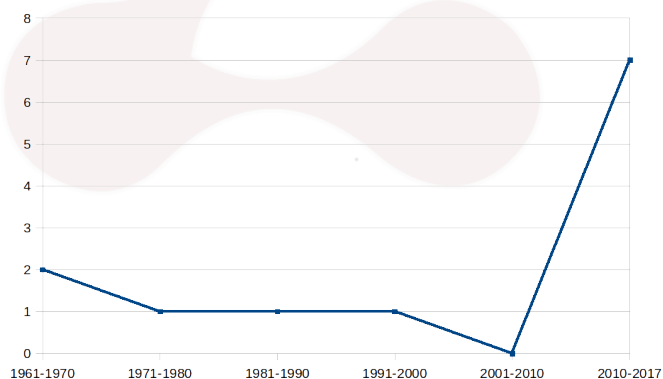


Figura 5: Cantidad de solicitudes y patentes concedidas relacionadas a la síntesis de  $\alpha$ -metildopa por década. Periodo 1967-2019.

Una vez que la molécula de  $\alpha$ -metildopa es de dominio público, los posteriores procesos de innovación a los cuales las empresas farmacéuticas o universidades puedan estar interesadas estarían enfocados en la producción de novedosas moléculas con propiedades antihipertensivas o derivados de

$\alpha$ -metildopa con mejores características farmacodinámicas y farmacocinéticas.

En la mayoría de los casos, las solicitudes y patentes encontradas de  $\alpha$ -metildopa hacen referencia a la formulación, administración, síntesis de análogos (compuestos en los que uno o más átomos individuales han sido sustituidos con un átomo o grupo funcional diferente), o derivados del mismo. Por esa razón un grupo de los registros fueron descartados de este estudio.

### Países líderes según la cantidad de documentos de propiedad intelectual publicados sobre síntesis de $\alpha$ -metildopa. Periodo 1967-2019

El patentamiento de la síntesis de  $\alpha$ -metildopa está liderado por países del continente asiático, representando un 66,67%, seguido del continente europeo con el 33,33% del total de las patentes arrojadas mediante la búsqueda. Como puede apreciarse en la Figura 6, el país que posee mayor número de patentes es China con 7 registros, seguido por Alemania con 2 documentos, Reino Unido, Japón y la antigua Checoslovaquia, con una patente cada uno. La industria farmacéutica china fabrica productos intermedios para la manufactura de medicamentos a granel y principios activos objeto de transformación en moléculas terminadas. Siendo las industrias chinas principales aliadas de las empresas farmacéuticas tanto estadounidenses como europeas.

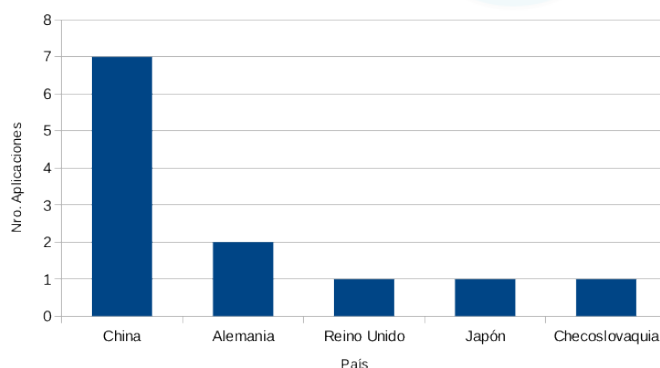


Figura 6: Número de solicitudes y patentes de  $\alpha$ -metildopa concedidas por país.

La presencia del gigante asiático en la fabricación y suministro de ingredientes farmacéuticos activos

(API) se ha dado a conocer mundialmente. En 2012, hubo 1500 fabricantes y cerca de 250 registraron sus actividades en organismos reconocidos internacionalmente como la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA) y la Administración de medicamentos y Alimentos (FDA).

El sector farmacéutico de Alemania destina el 15% de sus ingresos a la investigación y desarrollo (I + D), convirtiéndose en la industria que más invierte en investigación. Además, el Sistema Sanitario Público alemán fomenta el uso de genéricos, dándole prioridad frente a un medicamento innovador [11], razón por la cual Alemania ha venido desarrollándose en el campo de la fabricación de estos principios activos.

En el caso de Japón, su mercado farmacéutico no se ha expandido tanto como el chino, sin embargo sigue posicionado como el segundo país en venta de productos farmacéuticos, ocupando un 11,3% del mercado global, esto debido a que el 27% de su población tiene una edad superior a los 65 años, lo que impulsa la demanda de asistencia sanitaria. En el 2002, el Ministerio de Salud y Trabajo de Japón publicó un estudio denominado “Proyecto de Orientación para Industria Farmacéutica Japonesa destinado al fortalecimiento de la Competitividad Internacional” en el que se aplicaron medidas para mantener el sistema mediante deducciones fiscales en I + D, reformas en licencias de comercialización, fabricación y un nuevo esquema de precios [12].

Por otro lado, Checoslovaquia, actualmente República Checa, es un país fabricante mayoritariamente de medicamentos genéricos, la financiación al sector sanitario ha conllevado a apoyar el uso de estos fármacos, debido a que su prescripción ayuda a disminuir los costes de la atención médica [13].

La industria farmacéutica es un importante sector en el Reino Unido, donde el Servicio Nacional de Salud (NHS) logra ahorrar 13,5 mil millones de libras esterlinas por año al sustituir medicamentos de marca por genéricos, incluso muchas empresas productoras de medicamentos han comenzado a vender estas versiones de sus propios productos para evitar los competidores en el mercado, ya que los genéricos son 90% más económicos que la versión de marca [14]. En 2017, la facturación de la industria farmacéutica del Reino Unido se

desaceleró, especialmente debido a la caída de la demanda de Estados Unidos en el momento que algunos medicamentos importantes perdieron su protección de patente, a pesar de este hecho la industria continuó invirtiendo en actividades de I + D [14].

### Empresas líderes en la síntesis de $\alpha$ -metildopa según la cantidad de solicitudes y patentes concedidas. Periodo 1967-2019

La Figura 7 presenta las empresas que han participado en el patentamiento de la síntesis de  $\alpha$ -metildopa, Zhejiang Chiral Medicine Chemicals Co. Ltd. cuenta con una solicitud (CN102531939A [15]) y tres patentes concedidas, (CN102702004B [16], CN102775319B [17] y CN102911072B [18]), colocándose como empresa líder. Fundada en 1998, Zhejiang Chiral Medicine Chemicals Co. Ltd. es una empresa provincial de alta tecnología que se especializa en la investigación, desarrollo y producción de intermediarios farmacéuticos y API. En esta empresa el 20 % del personal está dedicado al proceso de I + D + i, por lo que la compañía ha alcanzado excelencia en investigación, desarrollo e innovación.

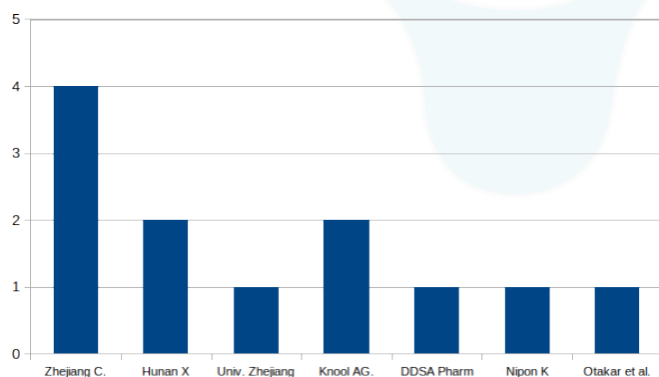


Figura 7: Patentamiento de  $\alpha$ -metildopa por aplicante.

Por otro lado, Hunan Xiangyikang Pharmaceutical Co. Ltd. (establecida en 2009) era una subsidiaria de propiedad absoluta de Hunan Erkang Pharmaceutical Co. Ltd. Xiangyikang, posee 31 tipos de API (de los cuales, el tipo principal son las sulfamidas) y 2 excipientes farmacéuticos. Entre los API producidos por esta empresa se en-

cuentra la  $\alpha$ -metildopa con dos patentes publicadas (CN103435507B [19] y CN105693541B [20]).

Por su parte, Knoll AG fue una empresa fundada en 1888, dedicada al desarrollo de medicamentos en Alemania, sintetizaron varios fármacos entre los cuales se encuentran antiarrítmicos, analgésicos, antihipertensivo ( $\alpha$ -metildopa), entre otros. Esta empresa generó dos patentes relacionadas con la síntesis de  $\alpha$ -metildopa (CA758614A [21] y US3440278 [22]).

Las empresas Nippon Kayaku Kk y DDSA Pharmaceuticals Ltd ambas cuentan con una patente (JPS62298565A [23] y GB1321802A [24] respectivamente). Nippon Kayaku Kk se consolidó en 1916 como el primer fabricante de explosivos industriales para el sector de la construcción en Japón bajo el nombre de Nippon Kayaku Seizo Co. Ltd. La empresa luego se diversificó en tintes químicos y productos farmacéuticos en el período entre guerras. En el año 1950, estaba posicionada como la novena firma farmacéutica líder en Japón. La empresa DDSA. Pharmaceuticals Limited, fundada en 1961 también ha dado su aporte, opera en la industria farmacéutica de productos básicos y auxiliares con sede en Londres, Reino Unido.

Dentro de los solicitantes, la Universidad Zhejiang cuenta con una patente de síntesis de  $\alpha$ -metildopa (CN102786428B [25]), lo que indica la participación de la academia en el patentamiento de componentes farmacológicamente activos, demostrando así que no solo las grandes empresas farmacéuticas son las encargadas de este tipo de investigaciones. Investigadores independientes como Cervinka Oatakar et al. también cuentan con una patente de síntesis de  $\alpha$ -metildopa (CS270069B1 [26]).

La contribución en la actividad patentométrica según el tipo de solicitante queda distribuida en el siguiente orden: empresas 71,4 %, universidad 14,3 % e investigadores independientes 14,3 %, como se puede apreciar en la Figura 8.

### Clasificación por códigos IPC

La distribución de códigos de la clasificación Internacional de Patentes (IPC) muestran que todos están relacionados con la síntesis de compuestos químicos orgánicos, caracterizados por la clase C07. También, aparece el código del grupo principal

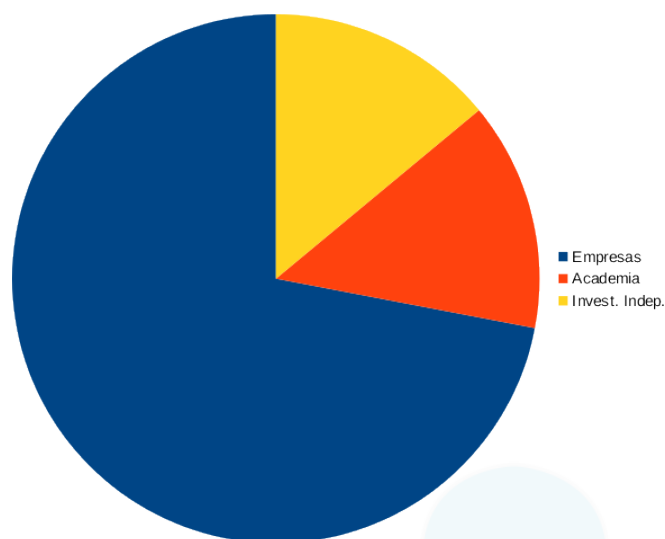


Figura 8: Cantidad de documentos de propiedad intelectual de  $\alpha$ -metildopa, según tipo de solicitante.

A61K31/00 el cual pertenece a la sección de necesidades humanas, subsección salud, relacionado a preparaciones medicinales que contengan ingredientes orgánicos activos, tal como es el caso del compuesto de interés.

Por otro lado, dichos códigos se asocian principalmente a la preparación de precursores o intermediarios para finalmente sintetizar la molécula objetivo o de las características estructurales de la molécula ya sintetizada. Lo que permite tener un primer indicio que los grupos funcionales presentes en el material de partida o intermediarios, son ésteres, amidas y cetonas, la Figura 9 permite observar este hecho con los compuestos mencionados.

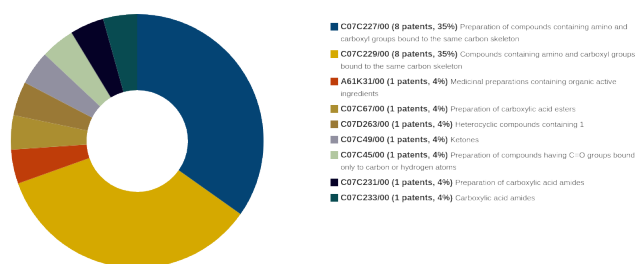


Figura 9: Principales códigos IPC relacionados con la síntesis  $\alpha$ -metildopa.

Los códigos con mayor incidencia en la búsqueda son C07C227/00 y C07C229/00, representan un porcentaje de 35% cada uno, estos códigos están relacionados con los compuestos y su preparación que contienen grupos aminos y carboxilos en el mismo esqueleto carbonado.

### 3.2. Precursores

Han sido reportadas 6 rutas para la síntesis de  $\alpha$ -metildopa. Cada ruta depende del precursor o material de partida utilizado para tal fin. Entre los principales precursores para la síntesis se encuentran cetonas, nitrilos, hidantoínas, oxazolidona, eugenol y aldehídos con derivados de ácidos carboxílicos. La distribución de acuerdo a la cantidad de patentes encontradas se visualiza en la Figura 10 (en la Figura Cet: cetonas, Nitr: nitrilos, Hid: hidantoínas, Oxa: oxazolidona, Eug: eugenol y Ald y Acid: aldehídos con derivados de ácidos carboxílicos).

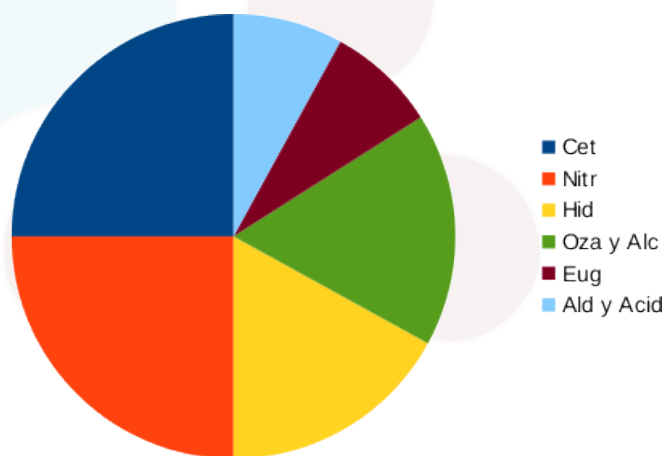


Figura 10: Cantidad de documentos de propiedad intelectual de  $\alpha$ -metildopa, según tipo de precursor.

Sin importar el compuesto de partida, todas las formas de síntesis tienen en común reacciones de hidrólisis, bien sea de grupos ciano, compuestos cíclicos, amidas, ésteres o desmetilaciones. En la síntesis también está involucrado el proceso de resolución, ya que solo el isómero óptico *levo* es activo farmacológicamente, por lo que se utilizan agentes como ácido tartárico, succínico, brucina,

quinina, codeína, entre otros, que por precipitación y diferencia de solubilidades de las sales resultantes se logra una buena separación de los isómeros.

La síntesis a partir de cetonas representa un 25% de las patentes, consta de tres pasos representados en la Figura 11, donde el grupo cetónico es transformado a nitrilo, empleando cianuro de sodio y cloruro de amonio, obteniéndose una mezcla dl-aminonitrilo. El isómero *levo* es separado de la mezcla mediante ácido tartárico o succínico y posteriormente se hidroliza al correspondiente ácido carboxílico para obtener l-metildopa (GB1321802A [24], CN102531939A [15] y CN103435507B [19]).

Por otra parte, la síntesis a partir de nitrilos consta de dos hidrólisis ácidas, ambas síntesis representadas en la Figura 12, bien sea en pasos sucesivos o sin aislar intermediarios, en los que el grupo ciano se hidroliza a amida y los metilo son retirados de los grupos metoxi unidos directamente al anillo bencénico, obteniéndose como resultado  $\alpha$ -metildopa previa separación del isómero (JPS62298565A [23], CN102702004B [16] y CN102786428B [25]).

La síntesis a partir de hidantoína es muy similar a la anterior como se puede ver en la Figura 13, la transformación del grupo cíclico puede ser realizada bien sea mediante hidrólisis básica o ácida. De la primera forma se debe realizar posteriormente una nueva hidrólisis ácida, para obtener los grupos hidroxilo en el anillo, sin embargo con la segunda forma se obtiene por hidrólisis ácida directamente los grupos hidroxilo y carboxílico en la molécula, pero con tiempos de reacción mayor que la anterior. En ambos casos la resolución del isómero es necesario para obtener el compuesto deseado (CN102775319B [17] y CN102911072B [18]).

Mediante un derivado de alcohol veratrílico y oxazolidona puede realizarse una veratrización; el compuesto obtenido luego puede ser hidrolizado resultando una especie con un grupo amido y un grupo carboxílico; ambas moléculas son hidrolizadas en medio ácido previo a la resolución del isómero, dando como resultado la síntesis de l-metildopa (US3440278 [22] y CA758614A [21]), de acuerdo al esquema de síntesis mostrado en la Figura 14.

A partir de eugenol también es posible obtener metildopa, sin embargo requiere al menos de cinco pasos de reacción mostrados en la Figura 15, en los que la molécula de eugenol es convertida a eugenolmetileter. Posteriormente isomerizada a metiliseugenol, luego utilizando ácido peracético y ácido sulfúrico se obtiene un grupo cetónico, que con cianuro de potasio es transformado en nitrilo. Igual a las formas mencionadas anteriormente, se puede hidrolizar al ácido carboxílico correspondiente, así como, la resolución del isómero también es llevada a cabo para obtener metildopa (CS270069B1 [26]). Es importante destacar que el eugenol puede ser obtenido de fuentes naturales como clavos de olor, canela, nuez moscada entre otros.

La obtención de  $\alpha$ -metildopa fue llevada a cabo mediante la reacción entre 3,4-dimetoxibenzaldehído y un derivado de ácido carboxílico (2-metilacetamidopropanoato); la segunda etapa consistió en hacer reaccionar el producto resultante con borohidruro de sodio para reducir el grupo hidroxilo; finalmente se realizó una hidrólisis ácida de todos los grupos hidrolizables presentes (éter, amida y éster), como esquematiza la Figura 16 (CN105693541B [20]).

Por lo tanto, la síntesis de  $\alpha$ -metildopa puede ser realizada a partir de seis precursores, comprendiendo de 3 a 6 pasos para la obtención del compuesto objetivo, de acuerdo al material de partida. Donde los precursores cetona y nitrilo son los que cuentan con un mayor número de solicitudes y patentes otorgadas (tres en cada caso), seguido por la hidantoína y oxazolidona, dos documentos por cada precursor. Por último, la utilización de eugenol y aldehído han sido las menos patentadas, con una patente para cada uno, donde el eugenol es una ruta sintética con el mayor número de pasos, seis en total, en comparación con los demás precursores, lo que representaría una ruta sintética poco atractiva.

### Rendimiento de síntesis en función del precursor

Como es bien conocido, en la síntesis orgánica, el rendimiento de una reacción depende de diversos factores. Para el estudio, el análisis se realizó en función de los precursores; a partir de los



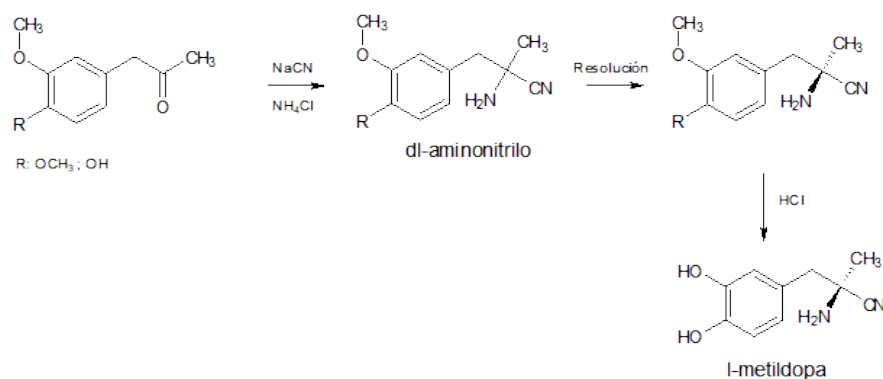


Figura 11: Síntesis de  $\alpha$ -metildopa a partir de cetona.

Fuente: CN102531939A [15], CN103435507B [19], GB1321802A [24].

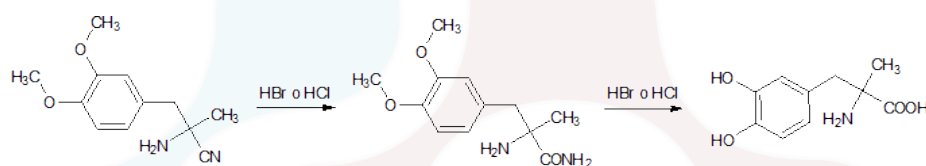


Figura 12: Síntesis de  $\alpha$ -metildopa a partir de nitrilo.

Fuente: CN102702004B [16], JPS62298565A [23], CN102786428B [25].

grupos nitrilos el rendimiento total de la reacción es cercano al 94,5% y empleando hidantoína del 94,4%. Con ambos precursores, se tienen reacciones relativamente sencillas ya que involucran hidrólisis consecutivas, en las cuales no necesitan aislarse los intermediarios.

Por otra parte, a partir de aldehído se obtiene 88,6%, aunque es inferior a los mencionados anteriormente, igual es alto. En este caso, la reacción no es sólo una hidrólisis, también están implicadas reacciones de condensación y reducción, en la que los intermediarios deben aislarse por lo que el rendimiento de la reacción es inferior a las anteriores.

Tanto para el eugenol, como para la cetona los porcentajes son muy similares, del orden de 73% y 72,4%, respectivamente. Por último, la síntesis que presentó menor rendimiento de acuerdo a las patentes estudiadas es la que emplea oxazolidona y alcohol veratrílico como precursores, los rendimientos son cercanos al 50%.

La reactividad del precursor también es un factor determinante en el rendimiento de la síntesis, así

como la cantidad de pasos de síntesis involucrados para la obtención de una molécula, ya que a mayor cantidad de pasos se va reduciendo gradualmente el rendimiento respecto al producto inicial, esto debido a que usualmente los rendimientos de las reacciones químicas no llegan al 100%. También el porcentaje de conversión del precursor, así como, de los intermediarios está directamente relacionado con este parámetro.

### 3.3. Calentamiento convencional vs irradiación con microondas

La mayoría de las síntesis de  $\alpha$ -metildopa reportadas son realizadas por métodos de calentamiento convencional. El tiempo que toma realizar este tipo de síntesis bajo esta condición es variable, sin embargo en todos estos procesos, los tiempos suelen ser extensos. Mediante la revisión de las patentes se determinó que el compuesto puede ser sintetizado mediante irradiación con microondas cuando se emplea nitrilos e hidantoínas como precursores.

De esta manera los tiempos de reacción de 6-10 h y más de 24 h, son reducidos a 10 min con potencias

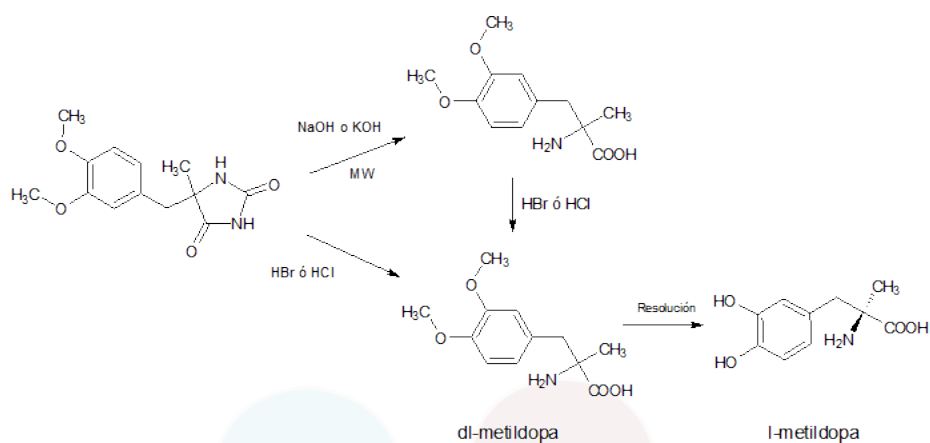


Figura 13: Síntesis de  $\alpha$ -metildopa a partir de hidantoína.

Fuente: CN102775319B [17], CN102911072B [18].

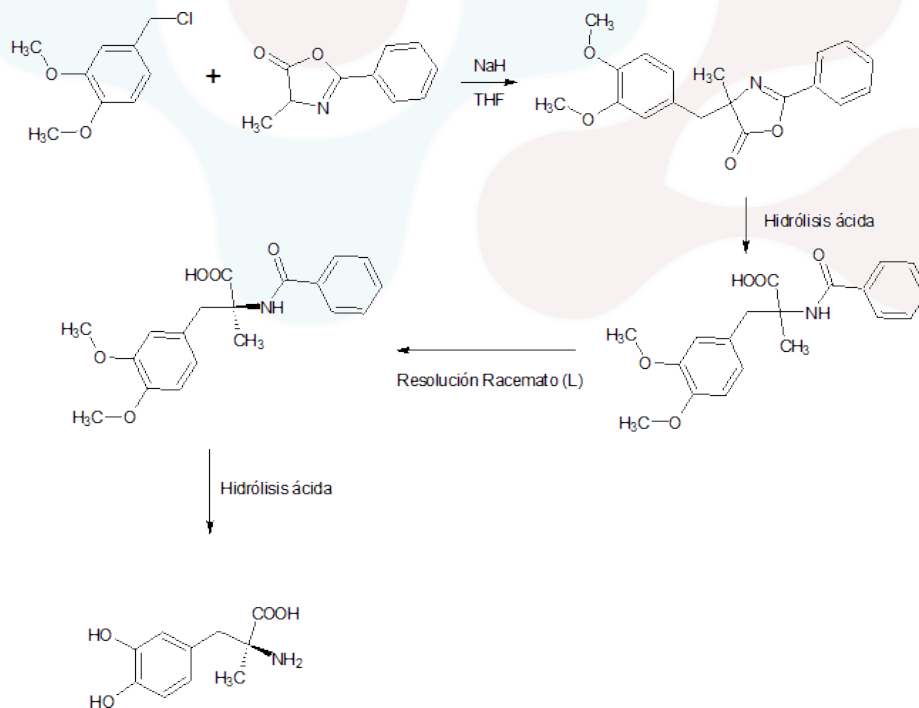


Figura 14: Síntesis de  $\alpha$ -metildopa a partir de alcohol veratrílico y oxazolidona.

Fuente: CA758614A [21], US3440278 [22].

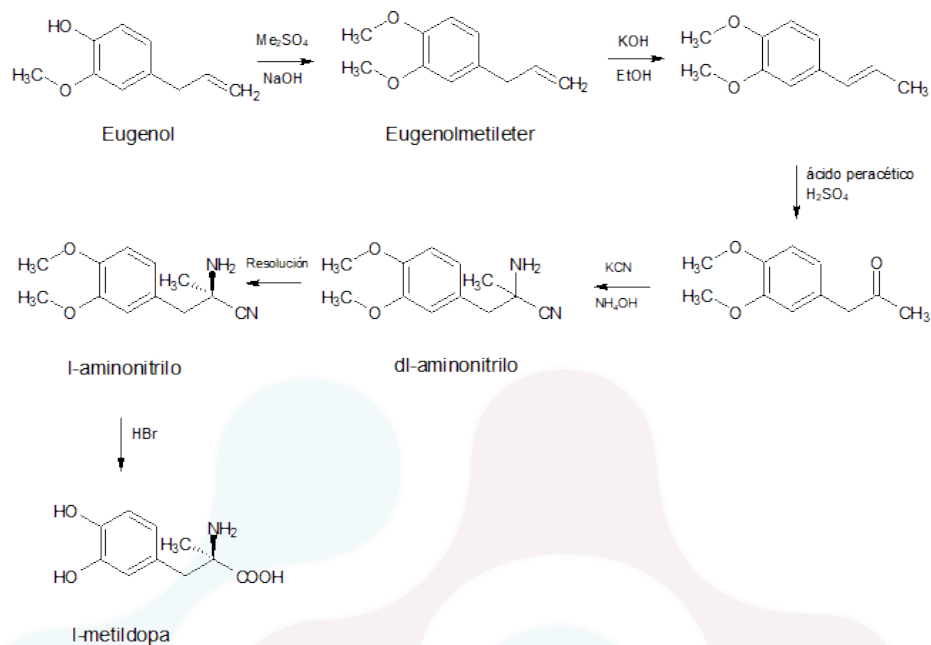


Figura 15: Síntesis de  $\alpha$ -metildopa a partir de eugenol.

Fuente: CS270069B1 [26].

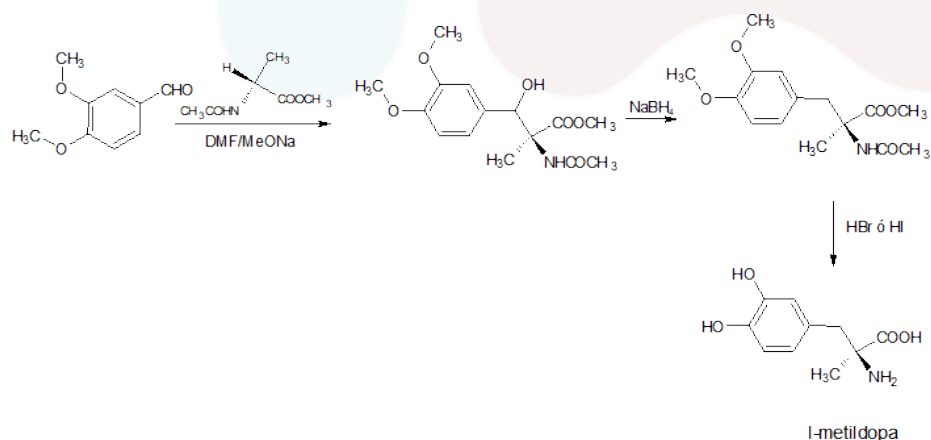


Figura 16: Síntesis de  $\alpha$ -metildopa a partir de 4-dimetoxibenzaldehído y un derivado de ácido (2-metilacetamidopropanoato).

Fuente: CN105693541B [20].

de 500 y 700 W, respectivamente. Respecto al total de patentes revisadas en este trabajo, la síntesis por microondas representa solo un 17,67% frente a un 83,33% de patentes que reportan la síntesis por calentamiento convencional. Aunque el número de patentes por este método es menor, representa un avance y una innovación en la forma de síntesis de  $\alpha$ -metildopa, empleando así tiempos de reacción inferiores, con rendimientos igual o superiores a los presentados en la síntesis tradicional, así como, una reducción en la cantidad de solventes empleados; lo cual contribuye al desarrollo de procesos eficientes y más económicos si se compara con la síntesis tradicional.

#### 4. Conclusiones

La síntesis de  $\alpha$ -metildopa se inició en 1953; luego de más de seis décadas de su primera síntesis, 12 documentos de propiedad intelectual se han reportado hasta el presente, a un promedio de 0,23 registros por año. El 2012 fue el año que presentó mayor actividad, al publicarse cuatro patentes, liderado por la empresa China Zhejiang Chiral Medicine Chemicals Co. Ltd, seguido por Hunan Xiangyikang Pharmaceutical Co. Ltd y la industria Alemana Knoll AG. La Universidad de Zhejiang, así como investigadores independientes realizaron aportes en el tema. En cuanto a la distribución geográfica, el continente asiático ha marcado la pauta en el patentamiento de síntesis de  $\alpha$ -metildopa, seguido por el continente europeo.

La molécula de  $\alpha$ -metildopa puede ser sintetizada a partir de nitrilos, hidantoínas, aldehído, cetona, oxazolidona y eugenol, los tres primeros son los que presentan mejor rendimiento. La mayoría de las síntesis generan como productos mezclas racémicas, las cuales deben ser separadas con agentes de resolución como quinina, brucina, codeína, ácido succínico o tartárico, ya que solo el isómero *levo* es activo farmacológicamente.

El calentamiento convencional es el procedimiento más utilizado para la obtención del principio activo. Sin embargo, la síntesis por medio de irradiación microondas de nitrilo e hidantoína ha representado un avance respecto al tiempo de reacción, lo cual implica la disminución de las cantidades de solventes

empleados, lo que se traduce en procesos más eficientes con menor costos de producción.

#### Referencias

- [1] G. Mah, A. Tejani, and M. Vijaya. Methyldopa for primary hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 2009.
- [2] G. Szász and Z. Budvári-Bárány. *Pharmaceutical Chemistry of Antihypertensive Agents*. CRC Press, Boca Ratón, USA, 1990.
- [3] V. Zwieten. *Handbook of hypertension*, W. Birkenhager and J. Reid, Eds., chapter Pharmacology of Antihypertensive Drugs. Eds. Caparie: Elsevier, 1984.
- [4] Débora C. Dalla Villa B. Método cinético para a determinação quantitativa de  $\alpha$  - metildopa en preparações farmacêuticas. Dissertação de maestrao, Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil, 2004.
- [5] A. Vieites, G. Levin, and M. Barontini. *Hipertensión Arterial: Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Terapéutica*, G. Hernán and D. Piskorz, Eds., chapter Fisiopatología de la Hipertensión Arterial y Feocromocitoma. Inter-Médica, 2013.
- [6] K. Pfister and G. Stein. US2868818, Alpha methyl phenylalanines. Patent, 1953.
- [7] S. Iliodromiti, F. Mackenzie, and R. Lindsay. Methyldopa. *Practical Diabetes*, 27(4):166–167, 2010.
- [8] W. Sneader. *Drug Discovery: A History*. John Wiley & Sons, Ltd, Chinchester Lane, Charlotte, NC, EEUU, 2005.
- [9] J.A. Galbis-P. *Panorama actual de química farmacéutica*, volume 5 of *Farmacía*. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla, Sevilla, España, 2 edition, 2004.
- [10] R. Jones, K. Krieger, and L. James. US3158648, Direct resolution of de alfa-metil-3,4-dihidoxifenilalanina. Patent, 1969.

- [11] E. Mediavilla. El mercado farmacéutico en alemania. Informe anual, Oficina Económica Comercial de la Embajada de España en Dusseldorf-España Exportación e Inversiones, 2014.
- [12] F. García-M. Las empresas farmacéuticas de japon en búsqueda de alianzas para la globalización. Trabajo de Investigación, Estudios de Asia Oriental, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España, 2012.
- [13] L. Del Amo-M. El mercado de los productos farmacéuticos y O.T.C en la República Checa. Estudio de mercado, Oficina Económica y Comercial de la Embajada de España en Praga, Instituto Español de Comercio Exterior, Praga, República Checa, 2004.
- [14] L. Brocklebank and K. Fennelly. The UK Pharmaceutical Sector An Overview. Part of the evolve uk series, Enterprise Ireland, Manchester, 2019.
- [15] L. Tianchun, S. Wenlong, T. Jiaqiu, W. Yonghong, H. Wengang, and H. Youming. CN102531939A, Preparation method of L-methyldopa. Patent, 2012.
- [16] W. Xu, Z. Xu, J. Wang, and Y. Huang. CN102702004B, Method for preparing methyldopa from alpha-methyl-(3,4-dimethoxy phenyl)-alpha-aminopropionitrile by microwave hydrolysis method. Patent, 2012.
- [17] W. Xu, Z. Xu, J. Wang, and Y. Huang. CN102775319B, Method for preparing methyldopa through microwave basic hydrolysis 5-methyl-5-(3,4-dimethoxy benzyl) hydantoin. Patent, 2012.
- [18] W. Xu, J. Wang, Z. Xu, and Y. Huang. CN102911072B, Method for preparing methyldopa by directly hydrolyzing 5-methyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)hydantoin with acid. Patent, 2013.
- [19] Z. Lianbo, Z. Zhonghui, and Z. Shuai. CN103435507B, Preparation method of L-alpha-methyl-3,4-dihydroxyphenylalanine. Patent, 2013.
- [20] X. Wang and J. Zhang. CN105693541B, Synthetic method of methyldopa. Patent, 2016.
- [21] R. Kallischnigg and E. Biekert. CA758614A, Preparation of l-alpha-methyldopa. Patent, 1967.
- [22] R. Kallischnigg and E. Biekert. US3440278, Preparation of l-alpha-methyldopa. Patent, 1969.
- [23] A. Shigeru, K. Taichi, K. Kiyoshi, M. Kiyoshi, M. Yoshinobu, and O. Noriko. JPS62298565A, Production of l-alpha-methyldopa. Patent, 1987.
- [24] D. Humakant. GB1321802A, Methyl-dopa production. Patent, 1973.
- [25] W. Xu, Z. Xu, and J. Wang. CN102786428B, Preparation of methyldopa by hydrolyzing alpha-methyl-(3,4-dimethoxyphenyl)-alpha-aminopropionitrile by two-step hydrolysis method. Patent, 2012.
- [26] O. Cervinka, A. Fabryova, M. Salomon, J. Lukac, J. Simon, and E. Pavlovska. CS270069B1, Method of l-(-)-alpha-methyldopa preparation. Patent, 1990.