



# FACULTAD DE FARMACIA

## Grado en Farmacia

### Progresos en la síntesis de (S)-clopidogrel

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

**Autor: José Antonio Vicente Mateo**

Modalidad: Artículos científicos SCI (QUIMICA/BIOQUÍMICA/FÍSICA)

Tutor: Dr. Juan Javier Ortiz Carricondo

# INDICE

Listado de abreviaturas .....	1
1. Resumen .....	2
2. Introducción .....	3
2.1. Relevancia del enantiómero S de clopidogrel. Métodos de preparación .	4
3. Análisis retrosintético de clopidogrel. ....	7
3.1. Retrosíntesis por desconexión carbono bencílico–nitrógeno .....	7
3.2. Retrosíntesis por desconexión carbono bencílico-cianuro .....	8
3.3. Retrosíntesis por desconexión del carbono bencílico–nitrógeno con el uso de auxiliar quiral .....	9
4. Criterios para la evaluación de una síntesis.....	10
4.1. Número de pasos de reacción y rendimiento global .....	10
4.2. Síntesis lineal o convergente.....	10
4.3. Toxicidad de los reactivos. ....	11
5. Objetivos .....	12
6. Procesos de síntesis de mayor relevancia .....	12
6.1. Síntesis original del S-(+)-clopidogrel.....	12
6.1.1. Síntesis del éster metílico a partir del ácido carboxílico .....	13
6.1.2. Síntesis del $\alpha$ -cloroéster por medio de una reacción $S_N2$ .....	13
6.1.3. Síntesis de la mezcla racémica del Clopidogrel a través de una $S_N2$ .....	14
6.1.4. Resolución de la mezcla racémica de clopidogrel para obtener el enantiómero activo. ....	14
6.2. Síntesis de bisulfato de S-(+)-clopidogrel a través del $\alpha$ -bromonitrilo <b>12</b> . ....	16
6.2.1. Reacción bromación de la posición bencílica .....	16
6.2.2. Reacción de sustitución $S_N2$ con la tieno [2,3-c]piridina <b>3</b> .....	17
6.2.3. Reacción de hidrólisis en medio básico del nitrilo <b>16</b> para dar lugar a la amida <b>17</b> .....	17
6.2.4. Reacción de hidrólisis en medio básico de la amida del compuesto <b>17</b> para dar el ácido carboxílico del compuesto <b>18</b> . ....	18
6.2.5. Reacción de síntesis del éster metílico para dar lugar <b>1</b> racémico.....	18
6.2.6. Resolución de la mezcla racémica.....	19
6.3. Síntesis de bisulfato de S-(+)-clopidogrel con el uso de (2 <i>R</i> )-1-oxo-1-pirrolidinilpropano-2-ol.....	20
6.3.1. Reacción de formación del éster <b>21</b> .....	21
6.3.2. Reacción de sustitución con la amina <b>3</b> para la obtención de S, <i>R</i> - <b>22</b> . ....	21

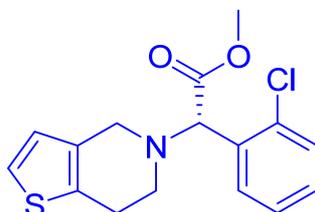
6.3.3. Reacción de separación del auxiliar quiral y formación del éster metílico S-(+)-1.	22
<b>6.4. Síntesis de bisulfato de (S)-clopidogrel a través de la reacción enantioselectiva de Strecker utilizando hidroquinina como catalizador.....</b>	<b>24</b>
6.4.1. Síntesis del compuesto <b>28</b> en presencia del catalizador <b>29</b> .....	25
<b>7. Discusión .....</b>	<b>27</b>
<b>7.1. Comparación entre los procesos de síntesis.....</b>	<b>27</b>
7.1.1. Comparación de los rendimientos de reacción y número de pasos de reacción 27	
7.1.2. Comparación del precio de los reactivos utilizados en los procesos de síntesis. 28	
7.1.3. Comparación de la toxicidad de los procesos de síntesis .....	29
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>31</b>

## Listado de abreviaturas

- 1) ADP: Adenosin-difosfato
- 2) COX-1: Ciclooxygenasa 1
- 3) ECV: Enfermedades cardiovasculares
- 4) DMF: *N,N*-Dimetilformamida
- 5) DMS: Sulfato de dimetilo
- 6) MeOH: Metanol
- 7) Mp: punto de fusión
- 8) Pe: punto de ebullición
- 9) SCA: Síndrome coronario agudo
- 10) TEA: Trietilamina
- 11) TEBAC: Cloruro de benciltrietilamonio
- 12) TMSCN: cianuro de trimetilsililo

## 1. Resumen

Las enfermedades cardiovasculares ocasionan lesiones en el endotelio vascular dando lugar a consecuencias graves como la inducción de la agregación plaquetaria. La terapia antiplaquetaria con inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) e inhibidores selectivos de la unión de adenosinodifosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> han reducido considerablemente la mortalidad asociada a estas enfermedades. Clopidogrel es uno de los inhibidores más importantes del receptor P2Y<sub>12</sub>. Solo tiene actividad en uno de sus enantiómeros, concretamente en el S-(+)-clopidogrel, hecho que ha impulsado el desarrollo de procesos de síntesis enantioselectivos.



**S-(+)-clopidogrel**

El análisis retrosintético es una herramienta que permite llegar hasta los sustratos adecuados para desarrollar nuevos procesos de síntesis. Los criterios utilizados para la selección del proceso de síntesis más interesante son el número de pasos de reacción y rendimiento global, el precio de los sustratos y reactivos y su toxicidad. La síntesis original desarrollada por Sanofi sufría la gran desventaja de aportar un rendimiento químico muy deficiente, lo que llevó a que se propusieran alternativas que aumentaron el rendimiento químico y la ratio enantiomérica del principio activo. A priori, el proceso de síntesis de bisulfato de S-(+)-clopidogrel a través de  $\alpha$ -bromonitrilo es el más interesante para ser desarrollado a nivel industrial, ya que la síntesis que usa (2*R*)-1-oxo-1-pirrolidinilpropano-2-ol como auxiliar quiral tiene un precio prohibitivo, mientras que el proceso a través de la reacción enantioselectiva de Strecker aporta una ratio enantiomérica muy deficiente, que hace que el proceso de síntesis pierda gran parte de su interés a nivel industrial.

## 2. Introducción

En la última década ha habido un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) como el síndrome coronario agudo (SCA), llegando a ser una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Los pacientes con ECV normalmente sufren una activación de las plaquetas inducida por las lesiones en el endotelio vascular, desencadenando la agregación plaquetaria y la posterior formación de trombos, es decir, un coágulo en el interior de los vasos sanguíneos que puede producir un infarto o un ictus. Por tanto, la terapia antiplaquetaria es uno de los pilares terapéuticos en la prevención secundaria de las ECV.<sup>1</sup>

Una de las principales terapias para la prevención de las trombosis son los antiagregantes plaquetarios, donde destacan los inhibidores competitivos de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) como el ácido acetilsalicílico o los inhibidores selectivos de la unión del adenosin-difosfato (ADP) a su receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>, grupo al cual pertenece el clopidogrel. Hay estudios que demuestran que la combinación de un inhibidor de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y un antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub> da lugar a una supresión mayor de la agregación plaquetaria, sin producir un mayor riesgo de episodios hemorrágicos, lo que hace que la doble terapia sea muy relevante en la terapia antitrombótica.<sup>2</sup> Actualmente hay nuevos antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> como prasugrel, sin embargo, se ha centrado la mirada en el clopidogrel, debido a que, a pesar de ser el primer antagonista del receptor P2Y<sub>12</sub>, produce con menos frecuencia episodios hemorrágicos, con un efecto terapéutico muy similar al de los nuevos antagonistas.<sup>1</sup>

La particularidad del clopidogrel es que se trata realmente de un profármaco que debe ser metabolizado a nivel hepático por el enzima Citocromo P450, concretamente por la isoenzima CYP2C19, para liberar el metabolito activo, el cual presenta la capacidad de antagonizar el receptor P2Y<sub>12</sub> a nivel plaquetario.<sup>3</sup>



hora de obtener el efecto farmacológico. Las diferencias se deben a que los enantiómeros de una misma molécula interaccionan de forma distinta con los centros activos que originan el efecto terapéutico. Es decir, cada enantiómero tiene una orientación distinta de los grupos funcionales permitiendo así que se establezcan enlaces diferentes con la diana terapéutica, y, por lo tanto, los efectos farmacológicos pueden ser muy distintos entre los enantiómeros de una misma molécula.<sup>4</sup>

Por lo tanto, a la hora de decidir si utilizar un fármaco enantioméricamente puro o utilizar la mezcla racémica, lo mejor sería usar uno de los enantiómeros cuando la actividad está presente en uno de los enantiómeros, cuando uno de los enantiómeros es tóxico o cuando el índice terapéutico es bajo. En el caso de clopidogrel solo el enantiómero *S* exhibe actividad inhibidora de la agregación plaquetaria, mientras que el *R* es inactivo y es cuarenta veces peor tolerado. Por tanto, es evidentemente ventajoso administrar *S*-clopidogrel.<sup>1</sup>

En cuanto a la forma de obtener los fármacos enantioméricamente puros, la separación o resolución sigue siendo la técnica más utilizada, debido a que la síntesis selectiva del enantiómero deseado sigue siendo un proceso caro y complicado. Dentro de la resolución se encuentran varias técnicas como la resolución por cristalización, donde hay que distinguir entre compuestos racémicos, compuestos pseudoracémicos y conglomerados, siendo únicamente los conglomerados los enantiómeros que se pueden separar por cristalización directa (cristalización simultánea o preferencial), la resolución por cromatografía líquida, la cual es más rentable actualmente a pesar de que hay que recuperar el enantiómero de una disolución muy diluida. La resolución cinética que se basa en la distinta velocidad con la que los dos enantiómeros reaccionan en presencia de un reactivo o catalizador quiral, obteniendo un enriquecimiento del enantiómero cuya velocidad de reacción sea menor. Este proceso proporciona buenos rendimientos cuando la enantioselectividad de la reacción es mayor de 100 unidades o más.

Por otro lado, está la síntesis asimétrica, a través de la cual se obtiene un compuesto asimétrico partiendo de un compuesto simétrico. Para entender esta técnica, hay que tener en cuenta que los grupos idénticos que ocupan posiciones

intercambiables por un eje de rotación–reflexión ( $S_n$ ) reciben el nombre de enantiotópicos, que al ser modificado uno de ellos hace que la molécula aquiral pase a ser quiral, por ello estas moléculas reciben el nombre de proquirales. Estos grupos enantiotópicos solo pueden diferenciarse por sistemas quirales, por ello los catalizadores o reactivos quirales pueden distinguirlos dando lugar a moléculas quirales con cierto exceso enantiomérico. Por lo tanto, se puede decir que la síntesis asimétrica es la obtención de un estereoisómero concreto a partir de un compuesto proquiral de partida. Todas las técnicas de síntesis asimétrica coinciden en la necesidad de un compuesto enantioméricamente puro que actúe como auxiliar quiral transmitiendo la quiralidad al compuesto proquiral. Sin embargo, el uso de auxiliares quirales tiene inconvenientes como tener que utilizar cantidades estequiométricas del auxiliar o tener que recuperarlo al final de la reacción. Hay veces que la quiralidad está en los reactivos que participan en la reacción con la cual se quiere crear el nuevo centro estereogénico, pero la utilización de estos reactivos presenta los mismos inconvenientes que los auxiliares quirales. Estos inconvenientes de los auxiliares quirales y de los reactivos quirales, han hecho que aumente el interés por los procesos en los que la estereoselectividad se produce mediante reacciones catalizadas por compuestos que se utilizan en cantidades subestekiométricas, los llamados catalizadores quirales. Por lo tanto, cada vez es más frecuente utilizar síntesis asimétricas donde participen catalizadores quirales y no auxiliares o reactivos quirales.<sup>4</sup>

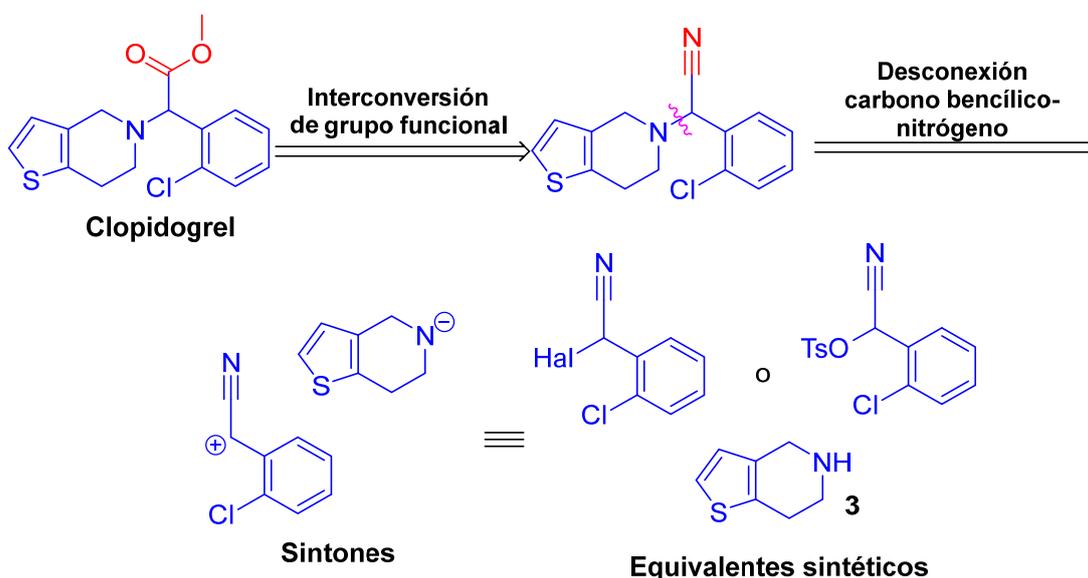
Acabamos de ver que hay muchas estrategias para preparar un compuesto enantioméricamente puro pero, ¿qué secuencia de reacciones podemos utilizar para obtener dicho compuesto? ¿Cuáles son sus precursores ideales? Para responder a estas preguntas se ha desarrollado el análisis retrosintético o retrosíntesis.<sup>5</sup> Es una técnica que, partiendo de la estructura de la molécula objetivo, pretende generar una secuencia de estructuras progresivamente más sencillas hasta alcanzar sustratos asequibles comercialmente. Hay que analizar la estructura de cada molécula objetivo para encontrar las pistas que nos indiquen cuál es la molécula de la que puede provenir. En cada paso de retrosíntesis es posible que se encuentren varias

posibilidades, de manera que a medida que se avanza en el análisis retrosintético se genera un árbol de retrosíntesis que puede llegar a ser muy grande.

### 3. Análisis retrosintético de clopidogrel.

Una vez se conoce la relevancia terapéutica del S-(+)-clopidogrel, se pasa a discutir algunas de las retrosíntesis más convencionales para obtener dicho compuesto. Existen tres posibilidades sencillas que se desarrollan a continuación.

#### 3.1. Retrosíntesis por desconexión carbono bencílico-nitrógeno

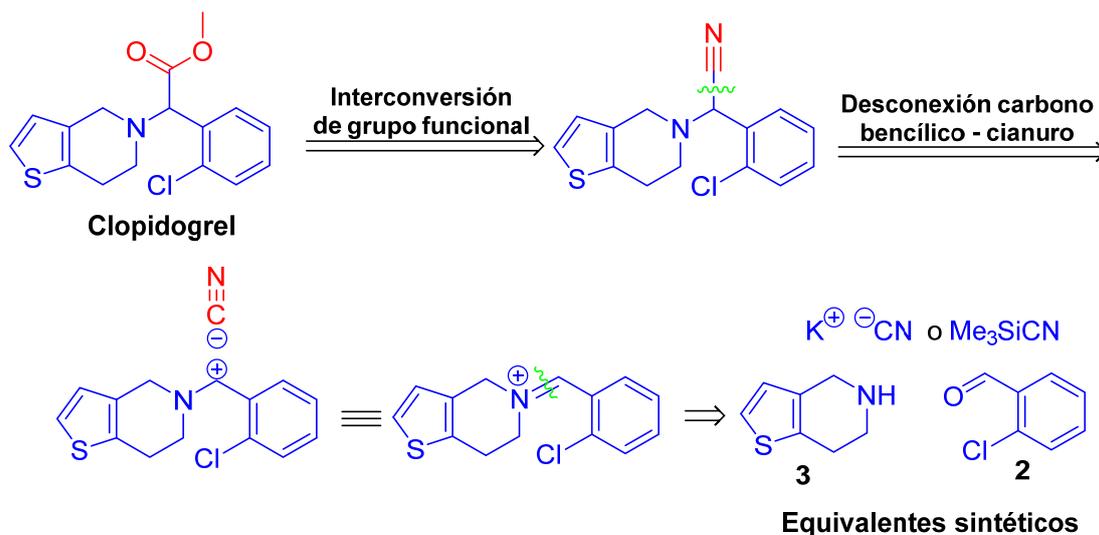


**Esquema I.** Retrosíntesis por desconexión del carbono bencílico y el nitrógeno.

Una de las retrosíntesis planteadas es la llevada a cabo por la desconexión del carbono bencílico y el nitrógeno de la amina (**Esquema I**). En primer lugar, se lleva a cabo la interconversión del grupo éster a un grupo nitrilo, para la cual existen varias alternativas de reacción, al ser una reacción sencilla porque el carbono del éster y el carbono del nitrilo tienen el mismo estado de oxidación. Posteriormente se plantea la desconexión entre el carbono bencílico y el nitrógeno, de forma que se obtiene dos sintones, uno nucleofílico y otro electrofílico. Se analizó qué equivalentes sintéticos podrían representarlos, teniendo en cuenta que el mecanismo de reacción se iba a llevar a cabo por una

sustitución nucleófila S<sub>N</sub>2, llegando a la conclusión de que la tienopiperidina **3** podría hacer el papel del amiduro. El otro equivalente sintético sería un compuesto cuyo carbono bencílico fuera electrofílico: un α-halonitrilo o el α-tosilnitrilo.

### 3.2. Retrosíntesis por desconexión carbono bencílico-cianuro



**ESQUEMA II.** Retrosíntesis por desconexión del carbono bencílico y el grupo nitrilo

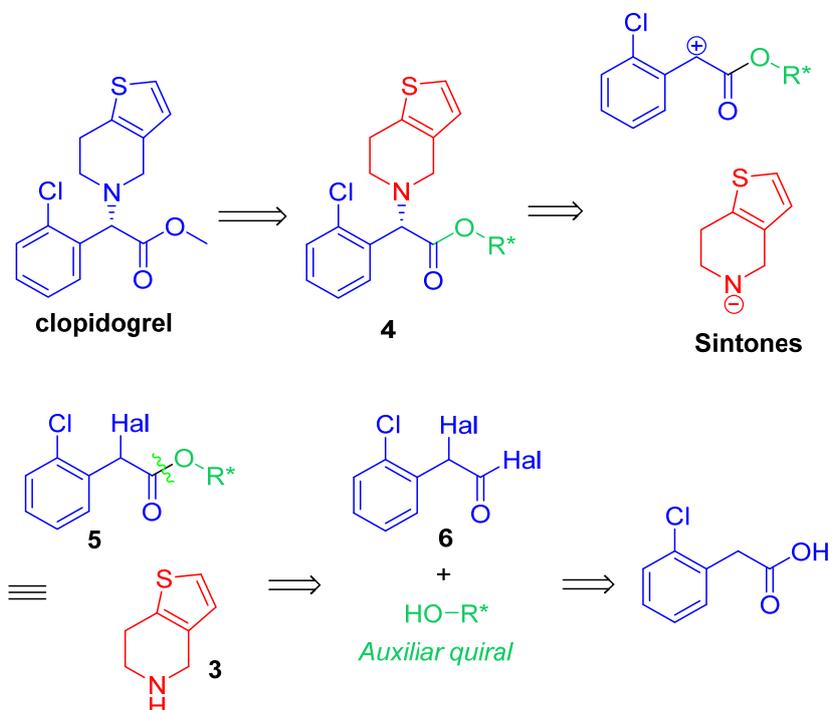
El planteamiento de esta retrosíntesis, al igual que la del **esquema I**, parte de una interconversión del grupo éster del clopidogrel a un grupo nitrilo. En el segundo paso del esquema, comienzan a diferenciarse los esquemas de retrosíntesis. En este esquema retrosintético se plantea, en primer lugar, una desconexión entre el carbono bencílico y el carbono del grupo nitrilo, obteniendo como compuesto de partida los iones iminio y cianuro. El ion iminio procedería de la reacción de la piperidina **3** y el benzaldehído **2**. Por lo tanto, se plantea como reacción clave para obtener el clopidogrel la reacción de Strecker de la piperidina **3**, el aldehído **2** y cianuro en alguna de sus formas.

Lo realmente interesante de esta reacción, es el paso de reacción entre el ion iminio, compuesto proquiral, y el cianuro, ya que se trataría de una reacción por la que se obtiene un compuesto quiral. Por lo tanto, se podrían probar procesos de síntesis donde se favorezca el ataque del cianuro por una de las

dos caras de la imina. Una alternativa podría ser el uso de un catalizador quiral que se coordine con los sustratos favoreciendo que se produzca la entrada del cianuro por la cara de detrás del ion iminio, dando lugar a la configuración deseada.

### 3.3. Retrosíntesis por desconexión del carbono bencílico–nitrógeno con el uso de auxiliar quiral

En este esquema retrosintético se plantea la posibilidad de obtener S-clopidogrel selectivamente gracias a la utilización de un auxiliar quiral (**Esquema III**). En primer lugar, se plantea que S-clopidogrel procedería de la transesterificación con metanol del éster asimétrico **4**, que se formaría por reacción de la piperidina **3** con el haloéster **5** portador del auxiliar quiral. Su influencia debe facilitar que la reacción dé lugar de forma selectiva al diastereoisómero de interés **4**. El ácido carboxílico **5** se podría obtener de la reacción del haluro de ácido **6** con el alcohol asimétrico que actúa como auxiliar quiral. Finalmente, el dihaloderivado **6** se prepararía a partir del ácido o-cloroacético.



**Esquema III.** Retrosíntesis del S-clopidogrel con el uso de auxiliar quiral.

#### **4. Criterios para la evaluación de una síntesis**

Una vez se ha llevado a cabo el análisis retrosintético para (S)-clopidogrel y se ha concluido que existen diferentes rutas sintéticas posibles es necesario elegir la mejor, ¿qué criterios se deben tener en cuenta para seleccionar una síntesis? Además de los aspectos puramente químicos se debe tener en cuenta los aspectos económicos derivados de la ruta sintética. Hay que maximizar la eficiencia de los procesos para minimizar los costes económicos, teniendo en cuenta los costes<sup>6</sup> de sustratos, reactivos, disolventes y las posibles implicaciones medioambientales, por ejemplo, reduciendo al mínimo la generación de residuos.<sup>5</sup>

##### **4.1. Número de pasos de reacción y rendimiento global**

En las reacciones de síntesis orgánica, los rendimientos de reacción son muy importantes para saber cómo de buena llega a ser una síntesis. Sin embargo, al querer concretamente un enantiómero, es de gran relevancia también la ratio enantiomérica final de la síntesis.

En las reacciones de síntesis aisladas pueden llegar a alcanzarse rendimiento de reacción muy altos, a veces incluso cercanos al 100%. Sin embargo, cuando el esquema de síntesis está compuesto por una sucesión de reacciones, cuyos rendimientos no llega a ser del 100%, el rendimiento global de la síntesis puede llegar a reducirse considerablemente. De tal manera, que un esquema de síntesis formado por 5 reacciones, donde el rendimiento de cada una de ellas fuera del 95%, el rendimiento global sería =  $(0,95 \times 0,95 \times 0,95 \times 0,95 \times 0,95) = 77,4\%$  de rendimiento global. Este hecho hace que sea muy relevante el obtener un esquema de síntesis con el menor número de reacciones posibles, ya que permitiría mantener un rendimiento global adecuado.

##### **4.2. Síntesis lineal o convergente**

La síntesis lineal es una sucesión continua de reacciones donde se parte de unos reactivos iniciales, y se llega directamente al producto de interés. Por otro lado, en la síntesis convergente lo que se hace es preparar diferentes

fragmentos de la molécula objetivo, que posteriormente se unen por sucesiones de reacciones muy cortas, que en algunos casos pueden llegar a ser sucesiones de una sola reacción, permitiendo obtener la molécula objetivo con un mayor rendimiento, y por tanto con un mayor aprovechamiento de los reactivos.

La síntesis convergente proporciona una gran ventaja con respecto a la síntesis lineal, ya que el número de reacciones pueden llegar a ser considerablemente menor, permitiendo obtener un mayor rendimiento global, siendo especialmente importante en esquemas de reacción donde los reactivos de partida son muy caros y hay que obtener un alto rendimiento global de reacción para que dicho esquema sea interesante a nivel industrial. Además, otra de las ventajas que presenta la síntesis convergente, es que se puede optimizar por separado la síntesis de cada uno de los fragmentos para conseguir un mejor rendimiento global.

#### **4.3. Toxicidad de los reactivos.**

Es importante disminuir el uso de reactivos tóxicos y especialmente peligrosos tanto por el riesgo que entrañan para los trabajadores que los manipulan como para reducir el coste económico asociado a su manipulación.<sup>7</sup>

## 5. Objetivos

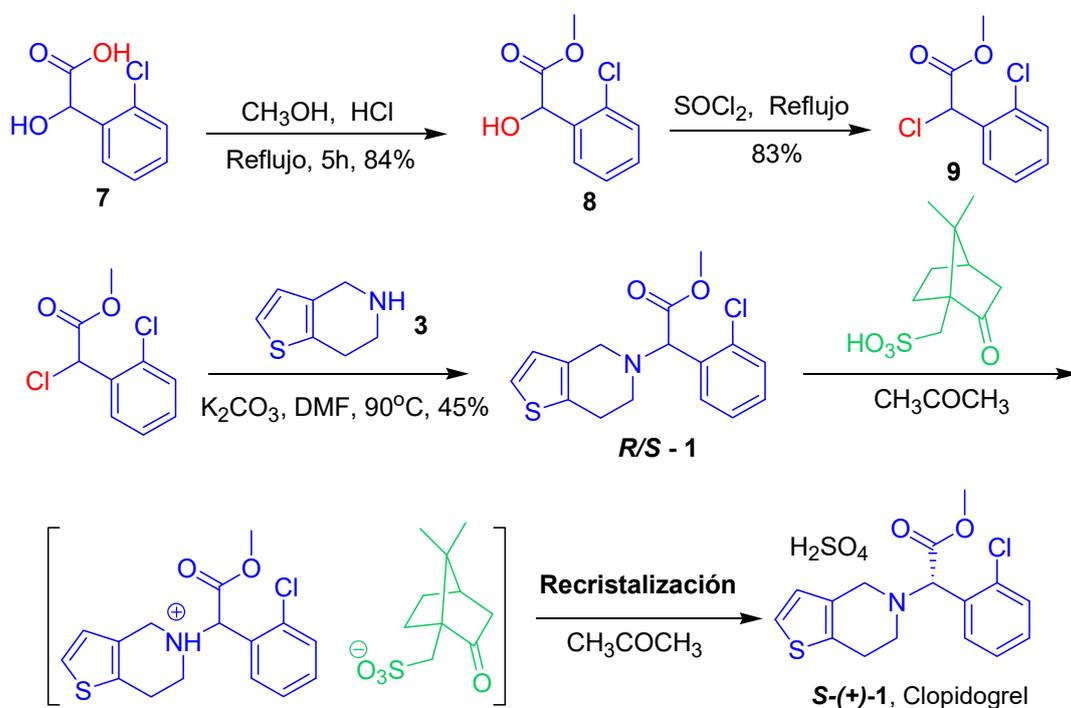
Una vez realizado el análisis retrosintético de clopidogrel, se ha seleccionado una síntesis publicada recientemente basada en cada uno de los esquemas retrosintéticos desarrollados.<sup>8</sup>

El objetivo de este trabajo es la evaluación de estas síntesis para decidir cuál sería la mejor opción para producir (S)-clopidogrel, tomando como referencia el original desarrollado por Sanofi.

## 6. Procesos de síntesis de mayor relevancia

### 6.1. Síntesis original del S-(+)-clopidogrel

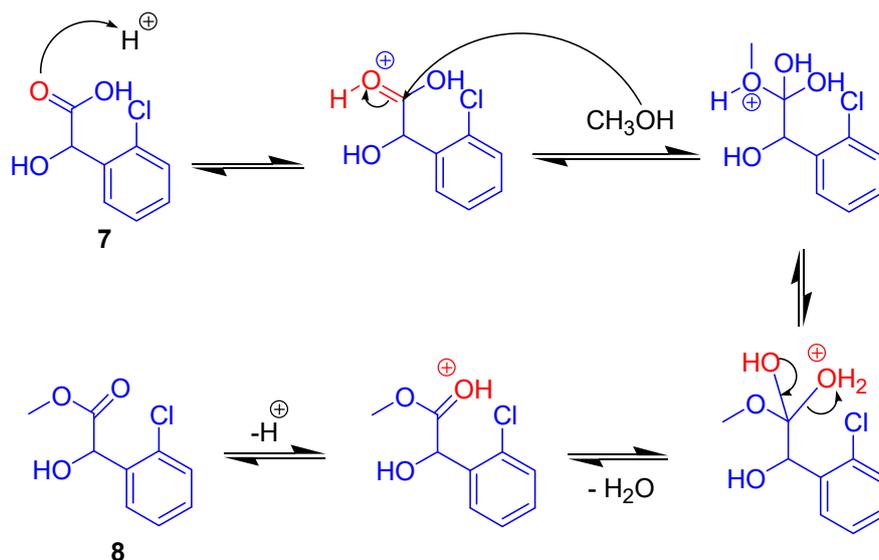
La síntesis original fue puesta a punto por Sanofi, la empresa que desarrollo el fármaco. Se trata de una síntesis de mezcla racémica con su posterior resolución (**Esquema IV**).<sup>9</sup> El compuesto de partida era un derivado del producto natural ácido mandélico **7**, pero al no ser enantioméricamente puro, lo más probable es que realmente tenga un origen sintético.



**Esquema IV.** Síntesis original desarrollada por Sanofi

### 6.1.1. Síntesis del éster metílico a partir del ácido carboxílico

La transformación del ácido carboxílico **7** en el éster metílico **8**, fue llevada a cabo en metanol y catalizada con HCl, que facilita tanto el ataque nucleófilo del metanol como la salida de agua (**Esquema V**). Es un equilibrio que se desplaza hacia el producto gracias al exceso de metanol.

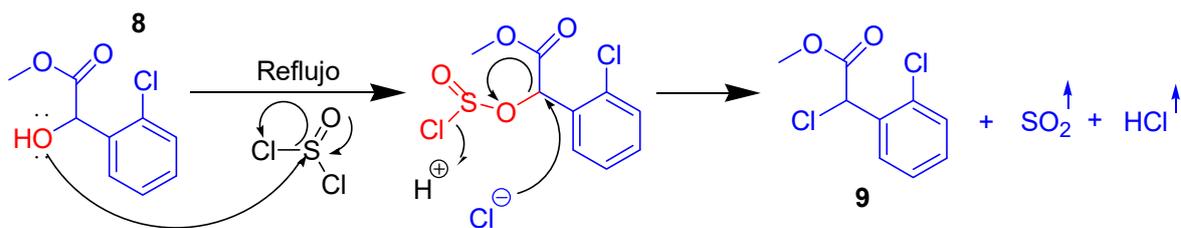


**Esquema V.** Reacción de esterificación con metanol.

### 6.1.2. Síntesis del $\alpha$ -cloroéster **9** por medio de una reacción S<sub>N</sub>2

Este paso de reacción se trata de una sustitución nucleófila S<sub>N</sub>2 donde participa el compuesto **8** y cloruro de tionilo, por lo que la configuración del carbono bencílico se invierte una vez finaliza la reacción. Como se partió de una mezcla racémica de **8**, se obtuvo el compuesto **9** como mezcla racémica (**Esquema VI**).

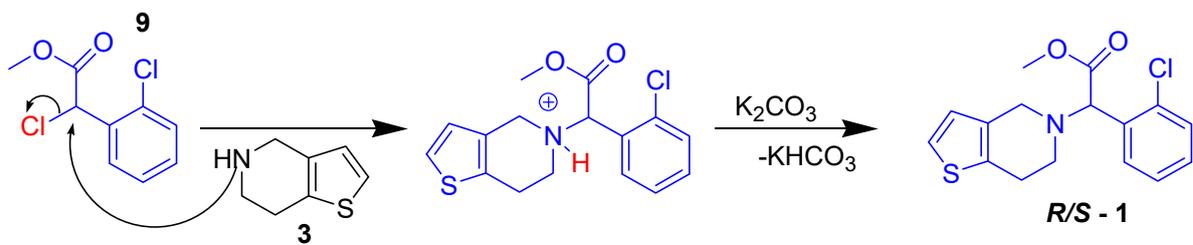
El cloruro de tionilo activa el alcohol como grupo saliente gracias a la formación de un clorosulfito intermedio, que es desplazado por el anión cloruro generado en el primer paso. La reacción es irreversible por la generación de dióxido de azufre y cloruro de hidrógeno.



**Esquema VI.** Reacción de sustitución con Cloruro de tionilo.

### 6.1.3. Síntesis de la mezcla racémica del clopidogrel a través de una S<sub>N</sub>2

En este paso de reacción el derivado de la tienopiperidina, concretamente la tienopiperidina **3**, actúa como nucleófilo realizando una reacción de S<sub>N</sub>2 sobre el carbono bencílico del compuesto **9**, muy activado al estar unido a un carbonilo y a un grupo saliente como el Cl.



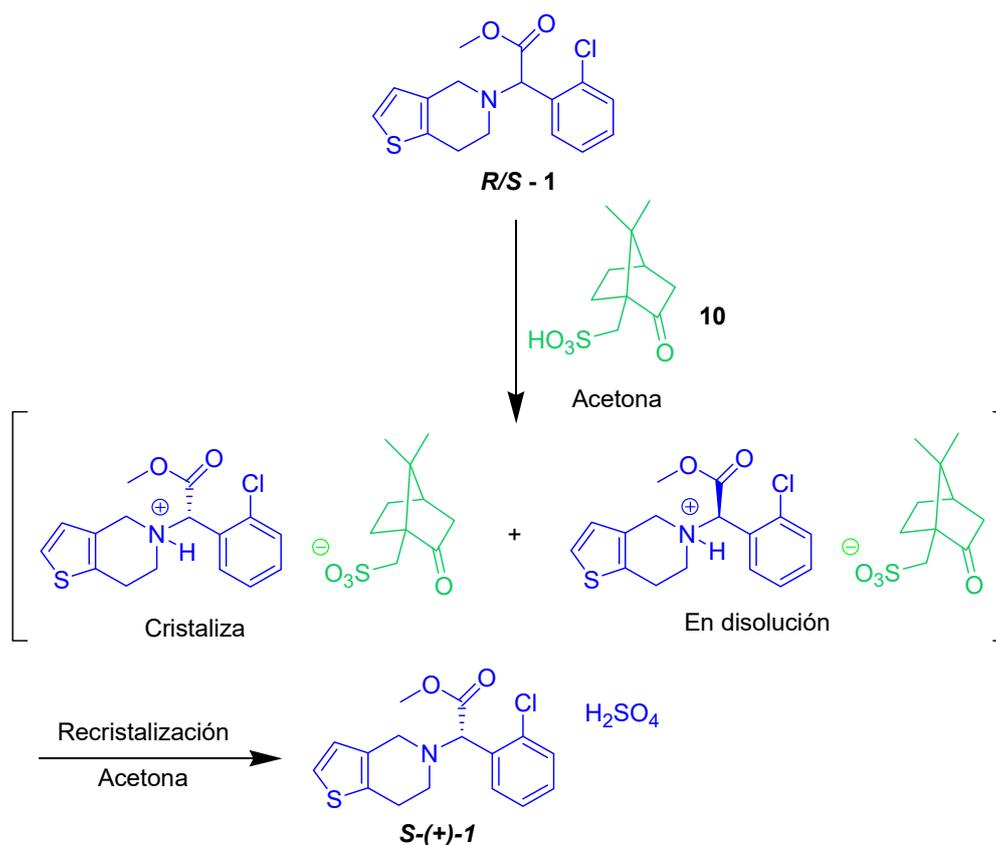
**Esquema VII.** Reacción de sustitución.

### 6.1.4. Resolución de la mezcla racémica de clopidogrel para obtener el enantiómero activo.

Una vez obtuvieron la mezcla racémica, se llevó a cabo el proceso de resolución para obtener únicamente el S-(+)-clopidogrel, para ello se trató el **R/S-1** con ácido (+)-10-Canforsulfónico **10** en acetona, seguidamente de un proceso de recristalización en acetona, para obtener definitivamente el **S-(+)-1** (**Esquema VIII**).<sup>10</sup>

El proceso está constituido por una secuencia lineal de 5 pasos de reacción, teniendo en cuenta el proceso de formación de la sal del compuesto S-(+)-1. Uno de los pasos de reacción tiene un rendimiento bajo, 45%, dando lugar a que el proceso desarrollado por Sanofi tenga un rendimiento global muy bajo, un 10%.

$$\text{Rto} = (0,84 \times 0,83 \times 0,45 \times 0,50 \times 0,75 \times 0,85) \times 100 = 10\%$$



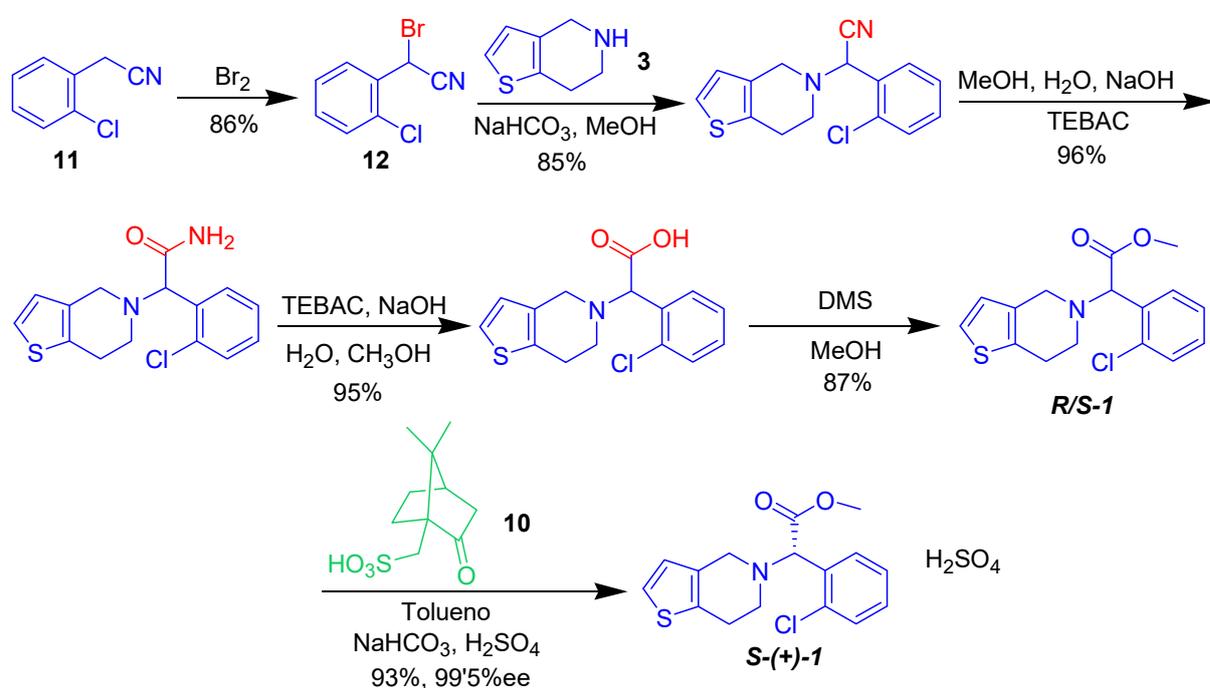
### Esquema VIII. Resolución de clopidogrel mezcla racémica.

En cuanto al precio de los reactivos utilizados, el compuesto de partida, ácido 2-cloromandélico no tiene un precio muy elevado (116€/mol). Otro de los reactivos importantes utilizados es el agente de resolución, concretamente el ácido (+)-10-canforsulfónico **10** que tiene un precio mayor (158€/mol). A pesar del precio del L-CSA, la cantidad utilizada para la resolución de la mezcla racémica está entre 0.5 y 1 mol por mol de producto, y la recuperación del agente de resolución es factible, por lo que el proceso de síntesis parece interesante si solo se tiene en cuenta el precio de los reactivos.

Por último, se analizó la posible toxicidad y peligrosidad del proceso. El cloruro de tionilo es el compuesto más tóxico, se encuentra en estado líquido a temperatura ambiente y resulta muy corrosivo, tóxico y lacrimógeno, siendo especialmente peligro en caso de inhalación, por lo tanto, para llevar a cabo el proceso de reacción es necesario disponer de un buen sistema de ventilación.

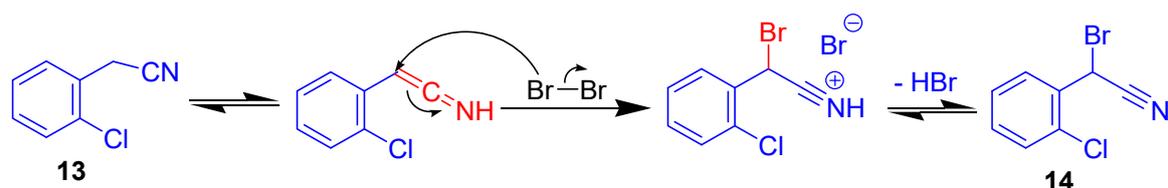
## 6.2. Síntesis de bisulfato de S-(+)-clopidogrel a través del $\alpha$ -bromonitrilo 12.

En este proceso de síntesis se parte del  $\alpha$ -bromonitrilo 12, a la hora de realizar la reacción de sustitución de la amina 3 sobre el carbono bencílico, tras una reacción de bromación de la posición bencílica del compuesto 11, en lugar de partir del  $\alpha$ -cloroéster utilizado en la reacción original de Sanofi. Este proceso de síntesis da como resultado una mezcla racémica del clopidogrel *R/S*-1, que posteriormente debe ser resuelta para obtener el enantiómero *S*-(+)-1 (Esquema IX).<sup>11</sup>



Esquema IX. Reacción de síntesis de mezcla racémica y resolución.

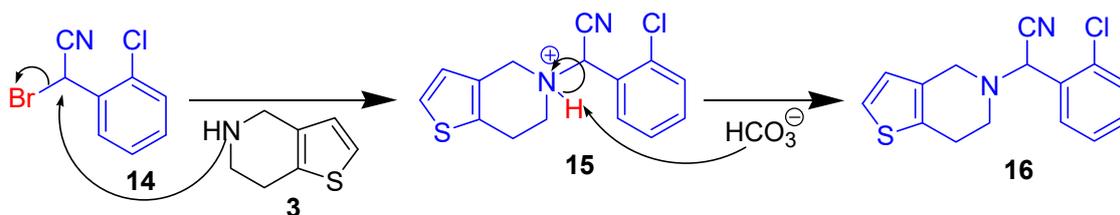
### 6.2.1. Reacción bromación de la posición bencílica



Esquema X. Bromación de posición bencílica por tautomería del nitrilo

La bromación de la posición bencílica está muy favorecida por el equilibrio del nitrilo con su forma tautomérica que reacciona fácilmente con bromo molecular para dar el compuesto **14** como mezcla racémica.

### 6.2.2. Reacción de sustitución S<sub>N</sub>2 con la tieno [2,3-c]piridina **3**

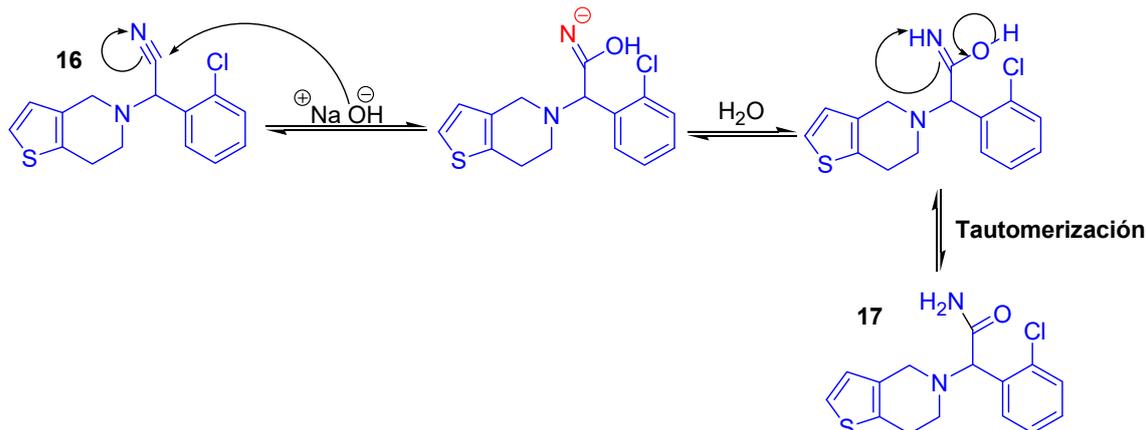


**Esquema XI.** Reacción de sustitución S<sub>N</sub>2 con la amina **3**

La piperidina **3** desplaza el ion bromuro en una reacción facilitada por la gran reactividad del α-bromonitrilo bencílico y el carácter nucleofílico de la amina. Se obtiene la mezcla racémica de **16**, porque se partió de la mezcla racémica de **14** (**Esquema XI**).

### 6.2.3. Reacción de hidrólisis en medio básico del nitrilo **16** para dar lugar a la amida **17**

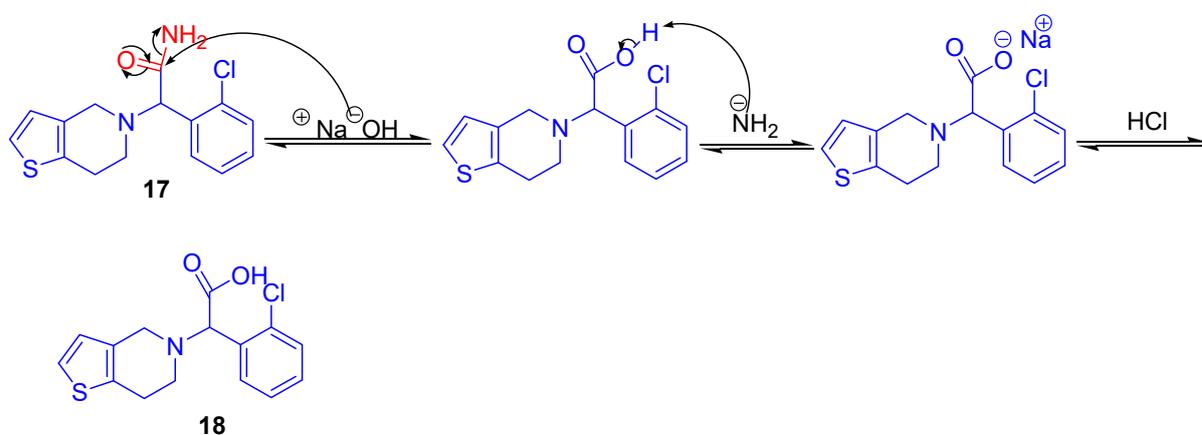
Es una hidrólisis parcial del nitrilo **16** en medio básico para dar la amida **17** (**Esquema XII**). Esta reacción de hidrólisis, se produce en medio básico, sin embargo, puede desarrollarse de igual forma en un medio ácido. Si las condiciones son suaves se obtendrá de dicha reacción la amida, pero si dichas condiciones no son suaves, la reacción de hidrólisis continuará hasta la formación del ácido carboxílico. En el esquema de la reacción, la hidrólisis del grupo nitrilo se representa en dos pasos de reacción, la hidrólisis del nitrilo a amida y la hidrólisis de amida a ácido carboxílico. Sin embargo, podría representarse como un único paso donde el nitrilo se hidroliza para dar el ácido carboxílico.



**Esquema XII.** Reacción de hidrólisis del nitrilo **16** para obtener la amida **17**.

#### 6.2.4. Reacción de hidrólisis en medio básico de la amida del compuesto **17** para dar el ácido carboxílico del compuesto **18**.

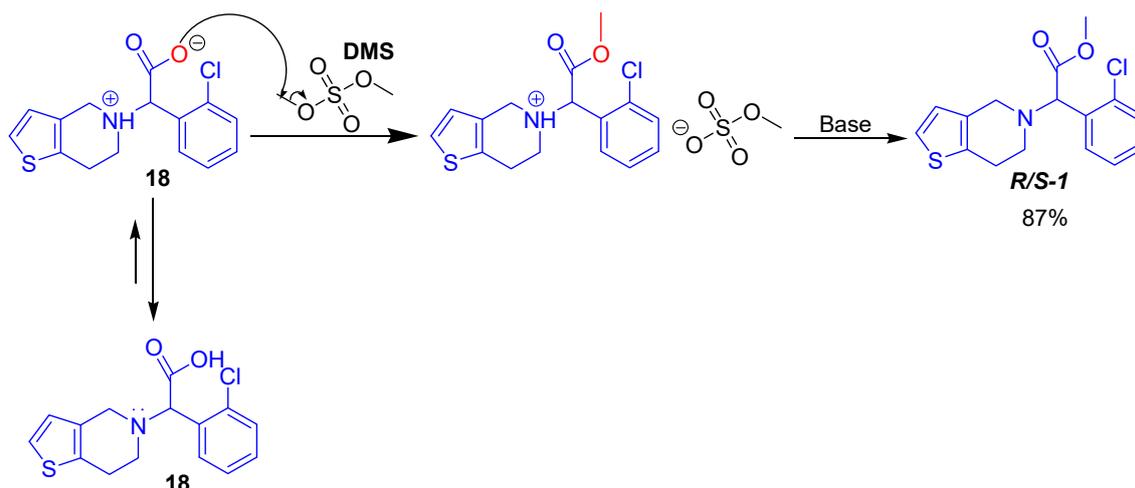
Como se ha dicho en el paso de reacción anterior, el nitrilo puede seguir su proceso de hidrólisis en medio básico hasta dar como resultado el ácido carboxílico **18**, tras tratamiento final con un ácido (**Esquema XIII**).



**Esquema XIII.** Reacción de hidrólisis de la amida **17**.

#### 6.2.5. Reacción de síntesis del éster metílico para dar lugar **1** racémico.

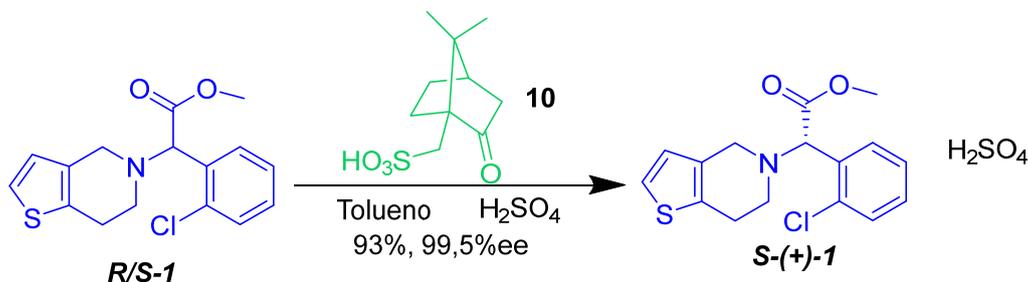
En primer lugar, se produce una reacción de sustitución S<sub>N</sub>2 donde el ácido carboxílico **18** actúa como nucleófilo sobre uno de los metilos del DMS formando el éster metílico y saliendo como grupo saliente el DMS desmetilado. Posteriormente, una base se lleva el protón de la amina para dar finalmente el compuesto **R/S-1** (**Esquema XIV**).



**Esquema XIV.** Reacción de esterificación.

#### 6.2.6. Resolución de la mezcla racémica

La resolución de la mezcla racémica es similar a la llevada a cabo en el procedimiento original de Sanofi, utilizando ácido (+)-10-Canforsulfónico **10** como agente de resolución (**Esquema XV**). La única e importante diferencia es el uso de tolueno en lugar de acetona como disolvente de resolución, obteniendo un mejor rendimiento tanto óptico como químico.



**Esquema XV.** Resolución de la mezcla racémica.

El proceso está constituido por una secuencia lineal de 6 pasos de reacción, donde el último paso es la resolución de la mezcla racémica que, a diferencia de la síntesis original, utiliza tolueno como disolvente factor que mejora mucho la resolución. El proceso ha sido optimizado ya que todos los pasos superan el 80% de rendimiento. El rendimiento final del proceso es 27%.

$$\text{Rto} = (0,86 \times 0,85 \times 0,95 \times 0,87 \times 0,50 \times 0,93 \times 0,95) \times 100 = 27\%$$

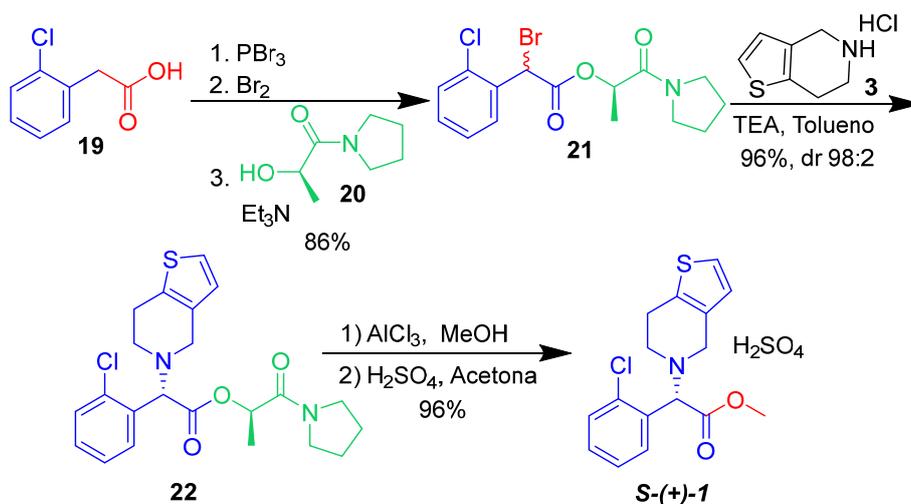
Además, el proceso de reacción del esquema IX tiene la gran ventaja de obtener un fenomenal exceso enantiomérico del 99,5%.

En cuanto al precio de los reactivos utilizados en el proceso de síntesis del esquema IX, el reactivo de partida es el 2-clorofenil acetnitrilo que tiene un precio bajo (83€/mol), y como gente de resolución se utiliza el mismo que en el proceso de síntesis original, es decir, el ácido (+)-10-Canforsulfónico **10**, que tiene un precio elevado (158€/mol), pero que no representa un problema porque se puede recuperar.

En cuanto a la toxicidad, en el proceso de síntesis del esquema IX se encuentran compuestos tóxicos y volátiles como el bromo (Br<sub>2</sub>, pe = 59°C, presión de vapor a 20°C 175 mmHg) el cual, por vía cutánea o respiratoria, puede causar problemas para la salud. Por otro lado, se encuentra el DMS, un compuesto alquilante, que tiene capacidad carcinogénica y mutagénica. El DMS es poco volátil (pe = 188°C, presión de vapor (25°C) = 0.7 mmHg), pero es inodoro y por tanto muy peligroso. Por lo tanto, resulta de vital importancia que dicho proceso de síntesis se realice con unas instalaciones con sistemas de ventilación adecuados.

### 6.3. Síntesis de bisulfato de S-(+)-clopidogrel con el uso de (2R)-1-oxo-1-pirrolidinilpropano-2-ol.

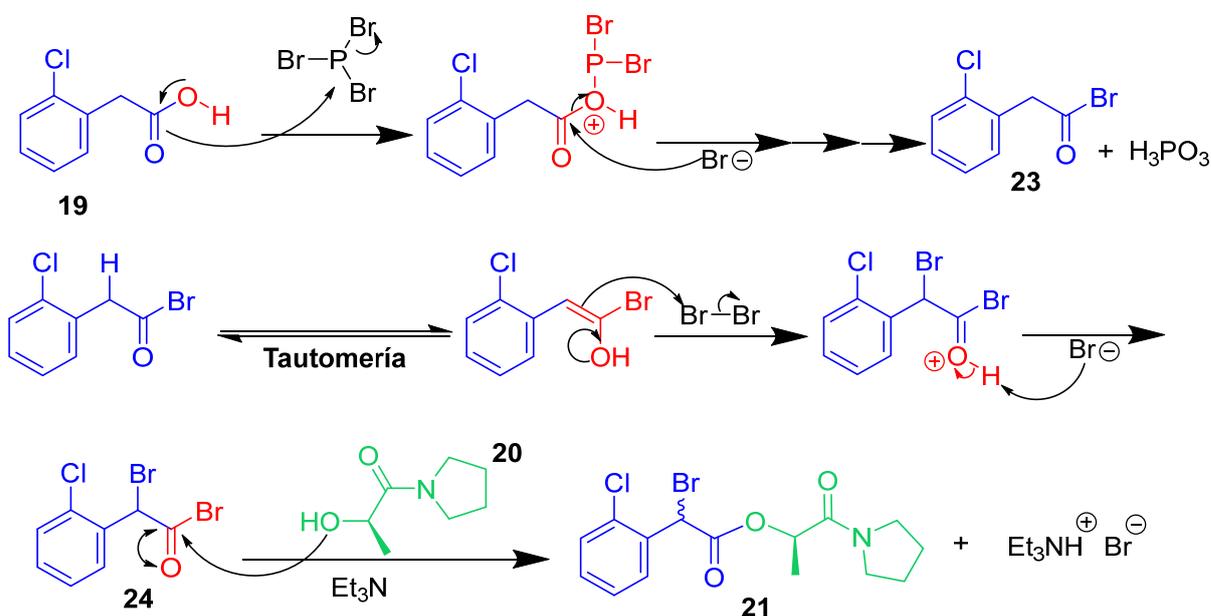
Se trata de una síntesis asimétrica con el auxiliar quiral (2R)-1-oxo-1-pirrolidinilpropano-2-ol **20**, el cual es un derivado del ácido láctico en su configuración no natural, es decir, es un derivado del ácido D-láctico (**Esquema XVI**).<sup>12</sup>



**Esquema XVI.** Síntesis asimétrica con auxiliar quiral.

### 6.3.1. Reacción de formación del éster **21**.

Esta reacción en realidad es una sucesión de tres pasos. El primer paso consiste en hacer reaccionar el ácido **19** con el bromuro de fósforo (III) para dar lugar al bromuro de alcanoílo **23**. Su forma enólica (**23'**) reacciona rápidamente con bromo molecular para dar lugar a la mezcla racémica del compuesto **24**. Finalmente, se lleva a cabo una reacción de esterificación entre el compuesto **24** y el auxiliar quiral **20** en presencia de una base como trietilamina, dando lugar a la mezcla de diastereoisómeros del compuesto **21** (Esquema XVII).



Esquema XVII. Reacción de esterificación y bromación de posición bencílica.

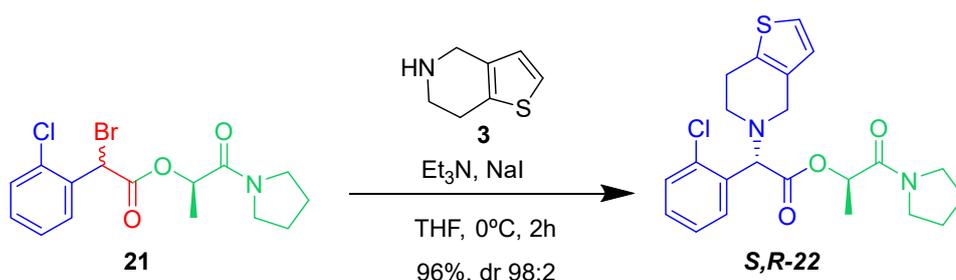
### 6.3.2. Reacción de sustitución con la amina **3** para la obtención de **S,R-22**.

Como se ha visto anteriormente, esta reacción es, formalmente, una sustitución nucleófila  $\text{S}_{\text{N}}2$  donde la amina **3** desplaza al bromuro del compuesto **21** (Esquema XVIII).

El mecanismo real del proceso que conduce al producto mayoritario no se conoce. El yoduro de sodio que se usa como aditivo debe desplazar al ion bromuro formando un derivado yodado más reactivo. El exceso de trietilamina asegura un medio básico durante toda la reacción que puede permitir la enolización del carbono bencílico y su equilibración favoreciendo al diastereoisómero más estable. Finalmente es posible que el oxígeno de la amida,

que es nucleofílico y se encuentra a una distancia de seis enlaces, pueda desplazar al haluro formando un ciclo de intermedio que sea abierto por la amina **3** para dar el producto final.<sup>13</sup>

Sea cual sea el mecanismo/mecanismos que operan el resultado final es muy bueno: un rendimiento químico del 96% y una ratio de diastereoisómeros 98:2. El auxiliar quiral induce la configuración deseada con una eficacia muy buena.



**Esquema XVIII.** Sustitución nucleofílica para obtener el aminoéster **22**.

### 6.3.3. Reacción de separación del auxiliar quiral y formación del éster metílico **S-(+)-1**.

En esta reacción lo que se pretende es separar y recuperar el auxiliar quiral obteniendo definitivamente el compuesto **S-(+)-1**. Para ello, se trata el compuesto **S,R-22** con cloruro de aluminio (III) en metanol, de manera que el oxígeno carbonílico de la amida y el oxígeno del auxiliar quiral **20** se coordinan con el ion aluminio (III) activándose como grupo saliente y aumentando la carga del carbonilo. El disolvente reacciona con este intermedio para formar el éster metílico final. Una vez se elimina el auxiliar quiral se trata el compuesto **S-(+)-1** con ácido sulfúrico para formar la sal del compuesto y finalmente con acetona para llevar a cabo el proceso de recristalización (**Esquema XIX**).



**Esquema XIX.** Reacción de separación del auxiliar quiral.

Este proceso está constituido únicamente por una secuencia lineal de 4 pasos de reacción. Por lo tanto, al ser un proceso de síntesis con pocos pasos, los cuales tienen un buen rendimiento, se llega a obtener un rendimiento químico final muy bueno del 76%.

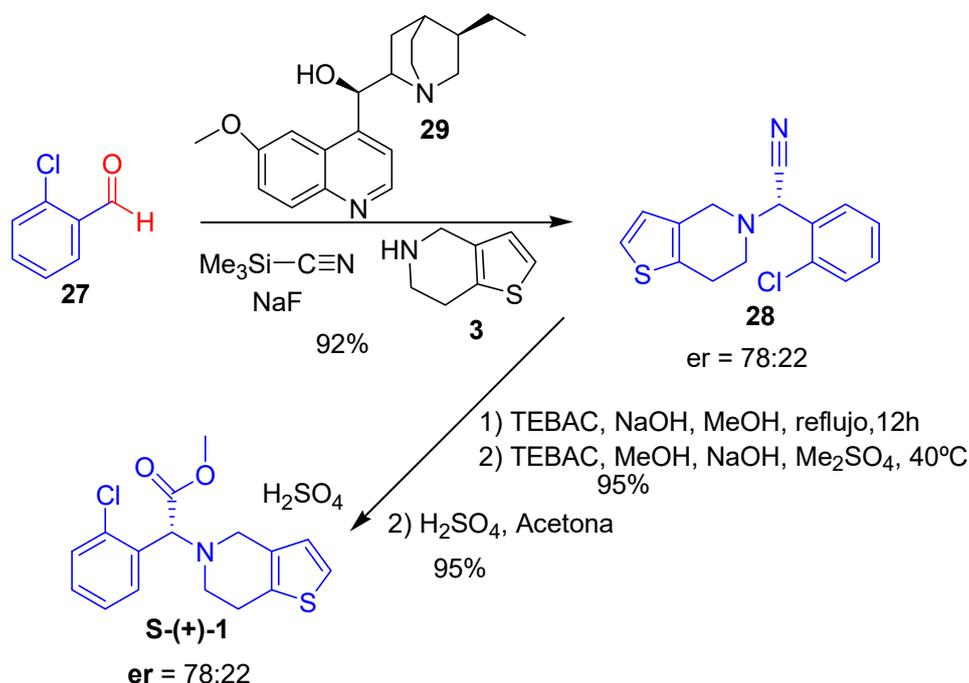
$$\text{Rto} = (0,86 \times 0,96 \times 0,96 \times 0,96) \times 100 = 76\%$$

Además, este proceso de reacción da lugar a una buena relación de diastereoisómeros (98:2) que tras deshacer la unión con el auxiliar quiral dará lugar a un buen rendimiento óptico del S-(+)-clopidogrel, concretamente una ratio enantiomérica de 96,5:3,5.

En cuanto a los reactivos utilizados en este proceso el reactivo de partida, el ácido 2-clorofenilacético, es asequible (52€/mol). Además, se utiliza un auxiliar quiral estequiométrico que podría hacer que la síntesis fuera más barata si se pudiera recuperar, sin embargo, el auxiliar quiral **20** deriva del ácido láctico en su configuración no natural (ácido D-láctico). Al ser un derivado de configuración no natural, el auxiliar quiral tiene un precio muy elevado (19.248€/mol), encareciendo de forma muy importante el proceso. Además, el quelato que se forma entre el auxiliar quiral y el tricloruro de aluminio en el proceso de síntesis es muy difícil de romper, por lo que su recuperación será mínima, haciendo que el proceso pierda todavía más interés. En la patente que describe el proceso no da ningún dato sobre la recuperación del auxiliar.

En cuanto a la toxicidad del proceso se usan compuestos peligrosos como el bromo molecular y el tribromuro de fósforo. Este último compuesto puede generar ácido bromhídrico (corrosivo y tóxico) y en presencia de agua, el tribromuro de fósforo puede descomponerse y causar explosiones en contacto con el aire.

**6.4. Síntesis de bisulfato de (S)-clopidogrel a través de la reacción enantioselectiva de Strecker utilizando hidroquinina como catalizador**



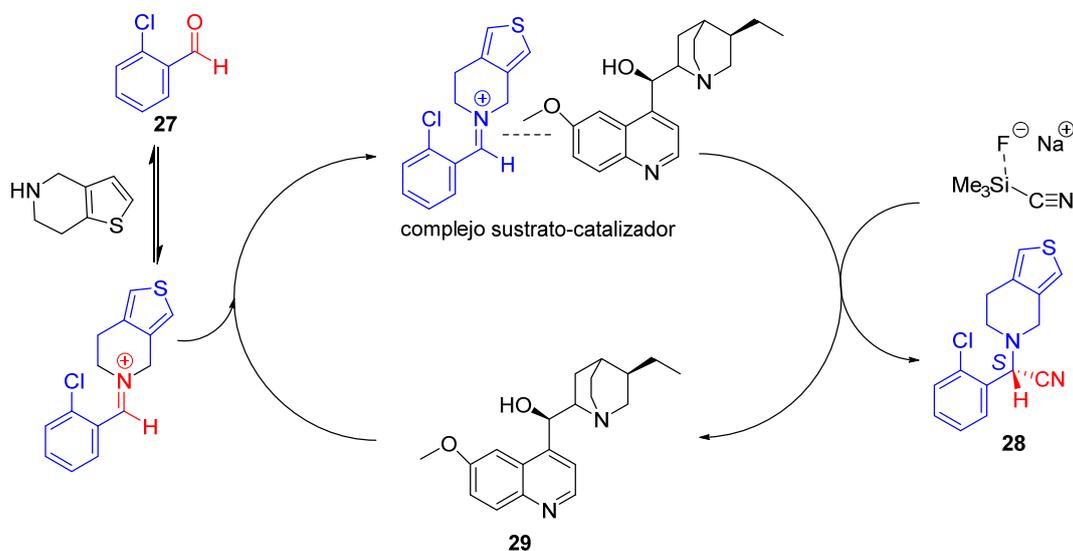
**Esquema XX.** Reacción de síntesis asimétrica con catalizador quiral **29**.

Esta ruta se basa en la síntesis asimétrica  $\alpha$ -aminonitrilos por reacción de Strecker de un ion iminio con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) catalizada por hidroquinina (**29**) (**Esquema XX**).<sup>14</sup> El ion iminio se genera *in situ* mediante la reacción del aldehído **27** con la amina secundaria **3**. La adición de fluoruro de sodio (10% en moles) a la reacción mejora considerable tanto el rendimiento como la enantioselectividad del proceso. Estos efectos se basan en la fuerte afinidad del ion fluoruro por el silicio, que se supone que facilita la polarización del enlace Si-CN de TMSCN. Una adición lenta y simultánea de NaF y TMSCN a una solución agitada de los sustratos en presencia de **29** (32% en moles) en diclorometano a -20°C condujo a un 92% de rendimiento y una ratio enantiomérica de 78:22.

Finalmente, en el segundo paso de reacción se lleva a cabo una hidrólisis del grupo nitrilo, como la desarrollada en el **esquema IX**. Esta reacción permite obtener definitivamente el éster metílico característico del Clopidogrel,

manteniendo la configuración *S* del centro estereogénico. Esta reacción es probable que perjudique a la integridad del estereocentro, sobre todo al ser una hidrólisis en medio básico (la hidrólisis ácida conserva mejor la configuración), por ello lo más probable es que la ratio enantiomérica sea inferior a la de su precursor (78:22).

#### 6.4.1. Síntesis del compuesto **28** en presencia del catalizador **29**



**Esquema XXI.** Reacción de obtención del  $\alpha$ -aminonitrilo **28**.

En esta reacción se parte del aldehído **27**, que reacciona con la amina **3** para dar lugar al ion iminio, el cual se asocia con el ligando **29** formado el complejo sustrato–catalizador. Por otro lado, el fluoruro de sodio activa el TMS-CN, debido a la afinidad del ion fluoruro por el silicio, que da lugar a la polarización del enlace Si-CN del TMS-CN. Finalmente, al entrar en contacto el complejo sustrato–catalizador con el TMS-CN activado por el ion fluoruro, el grupo cianuro del TMS-CN reacciona con el ion iminio, para dar lugar al nitrilo **28** con configuración *S* (**Esquema XXI**). La participación del catalizador asimétrico en la reacción facilita que el ataque del cianuro se produzca mayoritariamente por una cara del ion iminio, dando lugar concretamente a la configuración *S* en el centro estereogénico.

El proceso de síntesis está constituido por una secuencia lineal de 3 pasos de reacción, teniendo en cuenta la formación de la sal del S-(+)-clopidogrel, los cuales tienen buen rendimiento, dando lugar a un muy buen rendimiento global del 83%.

$$Rto = (0,92 \times 0,95 \times 0,95) \times 100 = 83\%$$

Sin embargo, el proceso genera el producto con una pureza óptica muy deficiente (78:22). Además, según los autores este dato se obtiene de la medida de la rotación óptica de su muestra comparada con la publicada en una patente:<sup>15</sup>

$$[\alpha]_D^{30} = +32.1 \text{ (c = 0.038 en MeOH)} \text{ vs } [\alpha]_D^{20} = +42.0 \text{ (c = 1 en MeOH)}$$

no de una cromatografía con fase estacionaria quiral, hecho que le quita mucha fiabilidad. Además, las concentraciones de las dos muestras (g/100 ml) no son comparables. Suponiendo que la ratio enantiomérica fuera real, obligaría a realizar varias recristalizaciones del producto hasta alcanzar un valor estándar de 98:2, reduciendo apreciablemente el rendimiento químico del proceso.

En cuanto a los reactivos utilizados en el proceso de síntesis del esquema XX, el reactivo de partida es el 2-clorobenzaldehído **27**, el cual es un reactivo muy barato al ser un compuesto sencillo (15 €/mol). Además, el catalizador quiral utilizado es hidroquinina (**29**), un derivado muy sencillo de un compuesto natural abundante como la quinina, resulta ser un catalizador rentable (206 €/mol), sobre todo al ser utilizado en una proporción del 32% en moles y que se puede recuperar fácilmente (sólido cristalino, mp= 168-176°C).

Por último, se analiza la toxicidad del proceso. El compuesto más peligroso es el cianuro de trimetilsililo, que se encuentra en estado líquido a T° ambiente. El cianuro de trimetilsililo (pe = 116°C) en contacto con la piel o por vía inhalada puede llegar a ser muy tóxico, porque al hidrolizarse genera cianuro de hidrógeno, el cual inhibe la respiración celular. El otro compuesto relevante desde el punto de vista de la toxicidad es el diclorometano utilizado como disolvente en la reacción de formación del compuesto 28. El diclorometano se podría sustituir por otro disolvente menos tóxico, sin embargo, es el disolvente que da como resultado el mejor rendimiento químico y óptico, de todos los disolventes probados en dicho paso de reacción.<sup>14</sup>

## 7. Discusión

Una vez se han explicado los procesos de síntesis más relevantes del S-(+)-clopidogrel, se pasa a discutir cuál de ellos resulta más interesante para llevar a cabo la síntesis a gran escala.

### 7.1. Comparación entre los procesos de síntesis

Antes de pasar a las comparaciones entre procesos de síntesis, se le otorgó a cada proceso de síntesis un nombre más sencillo.

- SÍNTESIS I: Proceso de síntesis original desarrollado por Sanofi (esquema IV).
- SÍNTESIS II: Proceso de síntesis del bisulfato de S-(+)-clopidogrel a través de  $\alpha$ -bromonitrilo (esquema IX).
- SÍNTESIS III: Proceso de síntesis de bisulfato de S-(+)-clopidogrel con el uso de (2*R*)-1-oxo-1-pirrolidinilpropano-2-ol (Esquema XVI).
- SÍNTESIS IV: Proceso de síntesis de bisulfato de (S)-(+)-clopidogrel a través de la reacción enantioselectiva de Strecker utilizando hidroquinina como catalizador (Esquema XX).

#### 7.1.1. Comparación de los rendimientos de reacción y número de pasos de reacción

Síntesis	Rendimiento químico	Ratio enantiomérica S:R	pasos de reacción
I	10	$\geq 96 : 4$	5
II	27	99,75 : 0,25	6
III	76	96,5 : 3,5	4
IV	83	<b>78 : 22</b>	3

**Tabla I.** Comparación de los rendimientos de reacción.

Si se tiene en cuenta el rendimiento del proceso global y el número de pasos (Tabla I), la síntesis que proporciona un mayor rendimiento es el proceso

de síntesis III, ya que su rendimiento de reacción es muy superior, además, aporta una ratio enantiomérica muy buena (96,5:3,5).

El proceso IV tiene un rto mayor pero no es comparable porque la ratio de enantiómeros es muy deficiente, perjudicando al rendimiento químico final del proceso de síntesis.

#### 7.1.2. Comparación del precio de los reactivos utilizados en los procesos de síntesis.

Síntesis	Reactivo de partida y agente de resolución / auxiliar quiral /catalizador quiral	Precio del mol (Euros)
I	ácido 2-cloromandélico racémico	116
	L-CSA	158
II	2-clorofenil acetonitrilo	83
	L-CSA	158
III	ácido 2-clorofenilacético	53
	(2R)-1-oxo-1-pirrolidinilpropano-2-ol	19.248
IV	2-clorobenzaldehido	15
	Hidroquinina	206

**Tabla II.** Precio de los reactivos utilizados en los procesos de síntesis.

Desde el punto de vista del precio de los reactivos de partida, el proceso III pierde mucho interés a nivel industrial, ya que el auxiliar quiral usado es muy caro y además no se puede recuperar. Por lo tanto, desde el punto de vista del precio de los reactivos, el proceso de síntesis más interesante sería el IV. El reactivo de partida es el más sencillo. Presenta un carbono proquiral que se convierte en el carbono asimétrico tras la adición de cianuro. El catalizador que interviene en el proceso de síntesis (hidroquinina) se puede recuperar y reutilizar (**Tabla II**).

### 7.1.3. Comparación de la toxicidad de los procesos de síntesis

Síntesis	Compuestos tóxicos	Riesgos
I	Cloruro de tionilo	Quemaduras graves en la piel y mortal por vía inhalatoria.
II	Bromo	Quemaduras graves en la piel y mortal por vía inhalatoria.
	DMS	Carcinógeno y mutagénico.
III	Bromo	Quemaduras graves en la piel y mortal por vía inhalatoria.
	Bromuro de fósforo (III)	Reacciona violentamente con el agua, provoca quemaduras en la piel e irritaciones respiratorias.
IV	Cianuro de trimetilsililo	Inhibición de la respiración celular (mortal al ser inhalado)
	diclorometano	Capacidad carcinógena

**Tabla III.** Compuestos tóxicos de los procesos de reacción.

Si se compara la toxicidad de los distintos procesos de síntesis analizados, todos resultan ser más tóxicos que el proceso de síntesis I. En el caso de proceso de síntesis IV se podría considerar sustituir el disolvente (diclorometano), sin embargo, se debería hacer frente a una pérdida de rendimiento del proceso de reacción, ya que se ha demostrado que el mayor rendimiento se obtiene con el uso del diclorometano como disolvente.

## 8. Conclusiones

Una vez analizados los procesos de síntesis más relevantes, se pasa a decidir cuál de los procesos resulta más interesante para la síntesis industrial del S-(+)-clopidogrel:

1. La síntesis II es una variante muy optimizada del proceso I. Proporciona una ratio enantiomérica muy buena (99,75:0,25) con un rendimiento químico muy bajo (27%) porque es una secuencia de seis pasos.
2. La síntesis III aporta un gran rendimiento químico (76%) y una buena ratio enantiomérica (96,5:3,5). Sin embargo, el precio desmesuradamente elevado del auxiliar quiral (19.248€/mol) la descarta. Sería necesario diseñar una síntesis asimétrica para preparar el auxiliar quiral a partir de precursores asequibles que lo proporcionara a gran escala y precio asequible.
3. La síntesis IV es la más convergente, usa un catalizador asequible y presenta un gran rendimiento químico (83%). Sin embargo, su ratio enantiomérica es muy deficiente porque parte de un 78:22 del paso clave que empeora con la hidrólisis básica final. Para poder ser aplicada debería:
  - a. Mejorar la enantioselectividad de la reacción de Strecker.
  - b. Poner a punto una hidrólisis en medio ácido del nitrilo **28** que proporcione el ácido carboxílico sin afectar a la ratio enantiomérica del producto.
4. En este momento, el mejor proceso es la síntesis II porque aporta el producto con una ratio enantiomérica muy alta a precio asequible.

## 9. Bibliografía

---

<sup>1</sup> Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther.* 2020 Mar; 2020:8703627. DOI: 10.1155/2020/8703627.

<sup>2</sup> Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018 Jan;39(3):213-60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.

<sup>3</sup> Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar;57(11):1251-63. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.024.

<sup>4</sup> Delgado A, Minguillón C, Joglar J. Introducción a la síntesis de fármacos. Madrid, España: Síntesis; 2002. ISBN:9788497560290.

<sup>5</sup> Borrell-Bilbao JI, Teixidó-Closa J, Falcó JL. Síntesis Orgánica. Madrid, España: Síntesis; 1999. ISBN: 84-7738-653-6.

<sup>6</sup> Los precios de los compuestos químicos tratados en este trabajo se han obtenido del portal <https://cymitquimica.com/> seleccionando los más asequibles con purezas mayor o igual al 98%. Para el caso del auxiliar quiral 20 se recurrió al servicio de suministradores de SciFinder® (CAS)

<sup>7</sup> Los datos físicos de los compuestos tratados en este trabajo se obtuvieron de la página web de Sigma-Aldrich (Merck) [www. sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com)

<sup>8</sup> Saeed A, Shahzad D, Faisal M, Larik FA, El-Seedi HR, Channar PA. Developments in the synthesis of the antiplatelet and antithrombotic drug (S)-clopidogrel. *Chirality.* 2017;29:684-707. DOI:10.1002/chir.22742

---

<sup>9</sup> Jack-Li J, Johnson DS, Sliskovic DR, Roth BD. Antithrombotics: Ticlopidine and Clopidogrel. Contemporary Drug Synthesis. Hoboken, EEUU:Wiley-Interscience;2004. DOI:10.1002/0471686743

<sup>10</sup> Badorc A, Fréhel D; Sanofi. Dextro-rotatory enantiomer of methyl alpha-5 (4,5,6,7-tetrahydro (3,2-c) thieno pyridyl)(2-chlorophenyl)-acetate and the pharmaceutical compositions containing it. United States Patent US 4,847,265. 1989 Jul.

<sup>11</sup> Wang L, Shen J, Tang Y, Chen Y, Wang W, Cai Z, et al. Synthetic Improvements in the Preparation of Clopidogrel. Org Process Res Dev. 2007;11(3):487-9. DOI: 10.1021/op700025d

<sup>12</sup> Yamamoto S, Fujii A, Mitsuda M; Kaneka Corporation. Method for producing optically active amino acid derivative. United States Patent US 8,383,833 B2. 2013 Feb.

<sup>13</sup> Devine PN, Dolling UH, Heid-Jr RM, Tschaen DM. Stereoselective synthesis of 2-aryloxy acids from lactamide derived esters of racemic  $\alpha$ -halo carboxylic acids. Tetrahedron Letters. 1996;37(16):2683-6. DOI: 0040-4039(96)00391-7

<sup>14</sup> Sadhukhan A, Saravanan S, Khan Noor-ul H, Kureshy R, Abdi S, et al; Discipline of Inorganic Materials and Catalysis; Central Salt and Marine Chemicals Research Institute (CSMCRI); Council of Scientific & Industrial Research (CSIR). Modified Asymmetric Strecker Reaction of Aldehyde with Secondary Amine: A Protocol for the Synthesis of S-Clopidogrel (An Antiplatelet Agent). J Org Chem. 2012; 77 (16); 7076-80. DOI: 10.1021 / jo300642z

<sup>15</sup> Pandey B, Lohray VB, Lohray, BB; Cadila Health Care Limited. Process to prepare clopidogrel. United States Patent 6,635,763 B2. 2003 Oct.