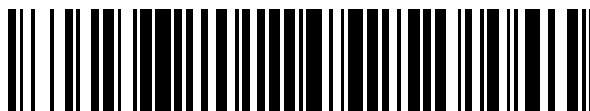


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 834**

51 Int. Cl.:

**C07D 475/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010 E 10807503 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2646442**

54 Título: **Un nuevo método para producir agentes antifolatos que tienen ácido glutámico como parte de su estructura**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.12.2015**

73 Titular/es:

**KOCAK FARMA ILAC VE KIMYA SAN. A.S  
(100.0%)  
Baglarbasi Gazi Cad. No: 40 Uskudar  
34664 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**KOCAK, ENDER y  
ASLAN, TUNCER**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

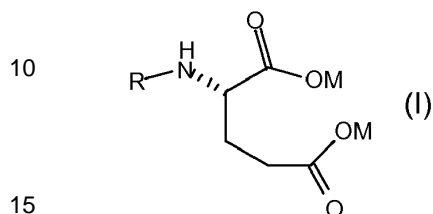
**ES 2 553 834 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## Descripción

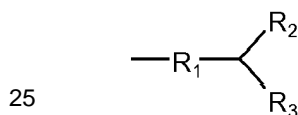
Un nuevo método para producir agentes antifolatos que tienen ácido glutámico como parte de su estructura

5 Esta invención se relaciona con un nuevo método para producir agentes antifolatos que tienen ácido glutámico como parte de su estructura o sal de la misma con fórmula general



en donde

20 M es un catión monovalente o divalente seleccionado del grupo que consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $1/2\text{Ca}^{++}$  o  $1/2\text{Mg}^{++}$ ; y R es



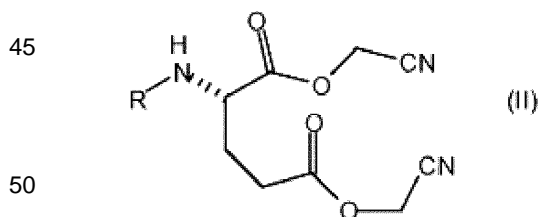
con

30  $\text{R}_1$  es un grupo carbonilo; y

$\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son iguales o diferentes y se seleccionan de

- grupos heteroalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada, que pueden sustituirse opcionalmente con grupos amino;
- anillos de hidrocarburo de  $\text{C}_3\text{-C}_{18}$  aromáticos o alifáticos, que pueden sustituirse opcionalmente con uno o más de los seleccionados del grupo que consiste de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, hidroxilo, amina, nitro, tiol, sulfoxilo, sulfona;
- heterociclos de  $\text{C}_3\text{-C}_{18}$  aromáticos o alifáticos, que pueden sustituirse opcionalmente con uno o más de los seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, hidroxilo, amina, nitro, tiol, sulfoxilo, sulfona;

o  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  juntos pueden formar un anillo fenilo o tiofeno, que puede sustituirse con un grupo alquilo o un grupo alquilo que contenga heteroátomos y grupos alquilo que puedan sustituirse además con sistemas de anillos bicíclicos o heterocíclicos que contengan estructuras como las purinas o pirimidinas; que comprendan la reacción de un compuesto de la fórmula siguiente

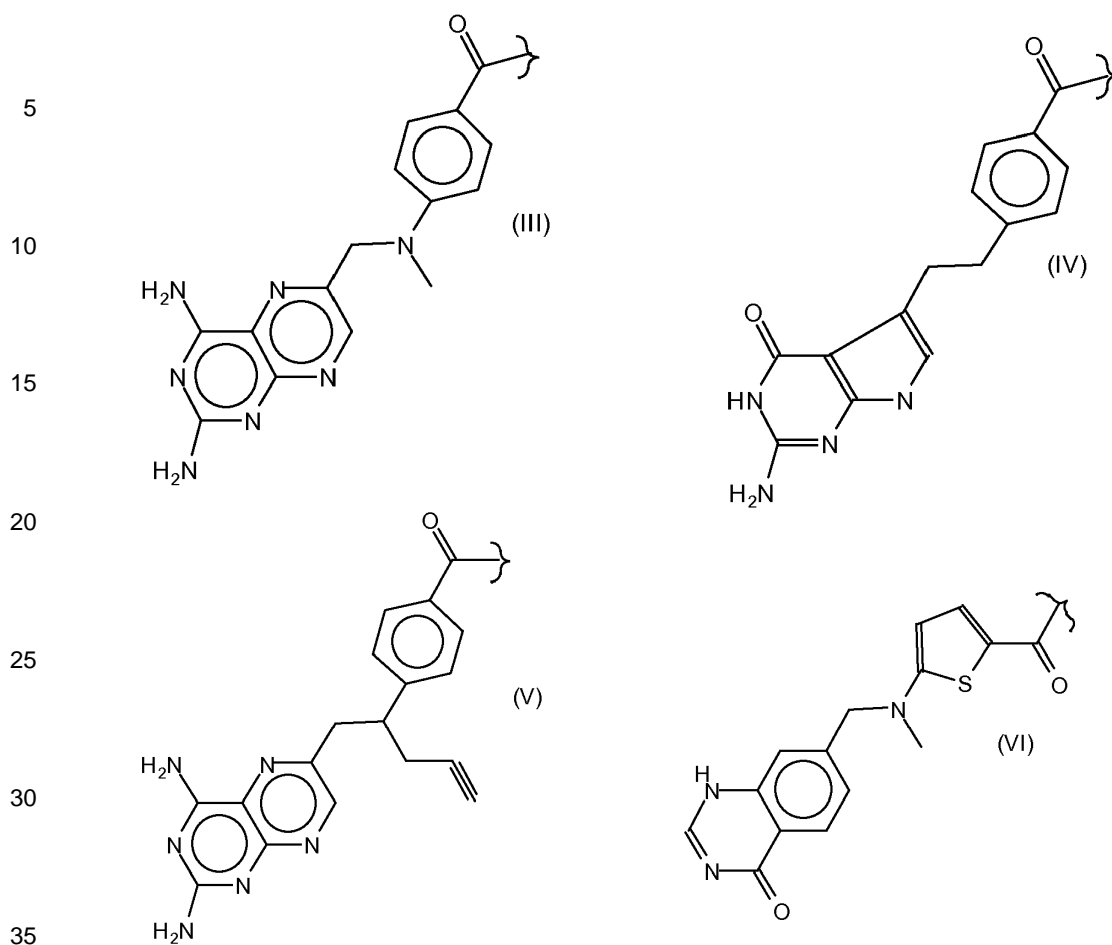


55 En donde R es el mismo que en la Fórmula (I), con un ácido o una base en un solvente; y los compuestos de la Fórmula (II) se obtienen de la reacción del ácido glutámico, ácidos glutámicos N-sustituidos o sus sales con cloroacetonitrilo.

Los compuestos de la Fórmula (I) forman entre otros el esqueleto de un número de agentes antifolatos conocidos, en el que R es, por ejemplo;

60

65



40 los inhibidores de ácido fólico que comprenden tal esqueleto aromático heterocíclico pertenecen a un grupo de antimetabolitos que generalmente se refieren como 'antifolatos'. Los antifolatos que muestran tal esqueleto aromático heterocíclico incluyen el metotrexato (R es III), pemetrexed (R es IV), pralatrexato (R es V) y raltitrexed (R es VI).

45 Estos agentes trabajan mediante la inhibición de la acción de las enzimas claves timidilato sintasa y dihidrofolato reductasa y han encontrado utilidad clínica como agentes antitumorales y antineoplásicos. Estos agentes inhiben ambas la síntesis de purina y de pirimidina mediante el bloqueo de las funciones enzimáticas y causan la muerte celular. Ellos tienen un mayor efecto tóxico sobre las células que se dividen rápidamente como las células cancerígenas.

50 El nuevo método para producir formas ópticamente puras de los productos farmacéuticos puede incrementar la calidad de las sustancias medicamentosas.

55 Los compuestos de la Fórmula (II) incluyen precursores de los anteriores antifolatos que pueden protegerse como un cianometil éster y pueden obtenerse vía la desprotección del grupo cianometilo sobre la porción glutamato mediante el uso de un agente básico o ácido.

60 La patente de Estados Unidos num. 4.067.867 describe la preparación del antagonista del ácido fólico el metotrexato bien conocido y potente. En el último paso de la síntesis del metotrexato el dietil N-[p[[[2-amino-3-ciano-5-pirazinil)metil] metilamino]benzoil]glutamato reacciona con el acetato de guanidina en DMF para dar el metotrexato dietil éster. Después de la purificación se ha encontrado que el compuesto es completamente racémico.

65 La patente de Alemania núm. 2.824.011 describe la preparación del ácido p-(N-metil-N-formil)-aminobenzoil-L-glutámico que es el precursor en la síntesis del metotrexato. En el último paso de la síntesis se elimina el grupo formilo bajo condiciones básicas. Ellos no pudieron usar condiciones alcalinas fuertes y temperatura elevada con un largo tiempo de reacción para eliminar el grupo formilo por el riesgo de racemización de la parte del ácido glutámico en la molécula.

La patente de Estados Unidos núm. 4.136.101 describe la preparación de los dialquil(p-metilaminobenzoil)glutamatos a

- partir del N-(p- aminobenzoi)l)glutamato de zinc que es un intermediario en la síntesis del metotrexato. En la patente se expone que debido a la naturaleza cristalina de la sal de zinc del intermediario es más limpia que otras sales metálicas. Por ejemplo, la pureza del N-(p-aminobenzoi)-L-glutamato de zinc es de aproximadamente 80-90 % contra aproximadamente 55-70 % para la sal disódica correspondiente. En esta patente se usa como solvente un alcohol inferior como el metanol, etanol, 2-propanol y 1-butanol y se trata con HCl gaseoso bajo condiciones anhidras para obtener el éster correspondiente. Aunque este enfoque parece ser bueno aún hay riesgo de racemización de la parte del glutamato durante la hidrólisis de las porciones de ésteres y el uso de HCl gaseoso corrosivo junto con los alcoholes absolutos costosos hacen este proceso inadecuado para una síntesis a gran escala.
- Existen además otras patentes y artículos para la preparación de metotrexato directamente del ácido N-(p-aminobenzoi)-L-glutámico o sus sales como un intermediario pero en este caso el metotrexato crudo obtenido no es puro y necesita cristalizarse muchas veces. Estos procesos reducen dramáticamente el rendimiento, (por ejemplo, el rendimiento está por debajo del 6 %, ver J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 1753, el rendimiento es 7 %, ver patente de Estados Unidos núm. 3.989.703).
- De acuerdo con la literatura dada anteriormente es difícil producir metotretaxo con buenos rendimientos con una pureza analítica y óptica elevada. Existe aún la necesidad de desarrollar nuevas rutas sintéticas para la preparación de agente antifolatos.
- Algunos de los compuestos con diferentes alquil ésteres de la Fórmula (II) se usan como intermediarios en la síntesis de los correspondientes antifolatos de la Fórmula (I) y se requiere sean desprotegidos por hidrólisis a una temperatura mayor bajo condiciones básicas fuertes para obtener sustancias medicamentosas o sus sales. Pero bajo estas condiciones hay un riesgo de racemización en el carbono alfa de la parte del ácido glutámico y la formación de productos de degradación. Cuando se usa ácido glutámico o sus sales metálicas en las reacción de acoplamiento, los rendimientos son muy bajos como se mencionó anteriormente.
- Por lo tanto, es un objetivo de esta invención describir un nuevo método para producir agentes antifolatos de la Fórmula (I) a partir de compuestos de la Fórmula (II) bajo condiciones de reacción muy suaves con un buen rendimiento con alta pureza analítica y óptica.
- Ahora se encontró sorprendentemente que el grupo cianometilo puede usarse exitosamente para proteger el grupo carboxilo de compuestos del ácido glutámico de la Fórmula (II) que son intermediarios en la síntesis de antifolatos.
- Los cianometil ésteres pueden eliminarse bajo condiciones de reacción muy suaves e incluso sirven como un grupo saliente en la reacción de acoplamiento de aminoácidos no naturales a dinucleótidos durante la preparación de los ARN de transferencia misaciladas Arslan y otros, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10877).
- Para obtener diferentes alquil ésteres de la Fórmula (II) de la sal metálica del ácido glutámico, por ejemplo de la sal de zinc, fue necesario realizar la reacción en alcohol absoluto que es caro y como fuente de ácido al HCl gaseoso muy corrosivo que no es conveniente para usarse en síntesis a gran escala.
- Otro objetivo de esta invención es que el cianometil éster de los compuestos de la Fórmula (II) o sus intermediarios que tienen una parte de ácido glutámico pueden prepararse fácilmente a partir de la sal metálica del ácido glutámico o de los derivados N-sustituídos por la reacción con el cloroacetitrilo en un solvente polar.
- Las sales metálicas del ácido glutámico que se usan como intermediarios en la síntesis de los compuestos (I) no pueden obtenerse en forma pura, por ejemplo, la pureza del N-(p-aminobenzoi)-L-glutamato de zinc es de aproximadamente de 80-90 % contra aproximadamente 55-70 % para la correspondiente sal disódica durante la síntesis del metotrexato.
- Cuando el cianometil éster del N-(p-aminobenzoi)-L-glutamato se prepara y aísla siguiendo el procedimiento simple de esta invención, la pureza del intermediario es mayor que 98 % (RMN-CH). La reacción de acoplamiento con intermediarios puros proporciona compuestos puros de la Fórmula (II) en el caso del metotrexato con un rendimiento alto.
- Es aún un objetivo de esta invención el que los grupos cianometilos de la Fórmula (II) puedan hidrolizarse bajo condiciones básicas o ácidas muy suaves para dar las sustancias activas deseadas o sus sales con un rendimiento alto con alta pureza analítica y óptica.
- El cianometilester actúa como un grupo protector de las funciones carboxílicas de la Fórmula (II) pero puede hidrolizarse fácilmente a un valor de pH más moderado que el usado previamente en los alquil ésteres. Ellos además hacen posible obtener formas puras de los compuestos (II) que resultan en agentes antifolatos puros de la Fórmula (I).
- Es una modalidad de la invención, el que los precursores de los agentes antifolatos que tengan partes de ácido glutámico se protejan como dicianometil ésteres al reaccionar con cloroacetitrilo en un solvente polar y después se acoplen con otros intermediarios adecuados para dar agentes antifolatos protegidos como los compuestos de la Fórmula (II).

- Los compuestos de la Fórmula (II) se forman como intermediarios en la síntesis de los correspondiente agentes antifolatos de la Fórmula (I). En un paso posterior, ellos necesitan desprotegerse para formar los compuestos activos deseados de la Fórmula (I).
- 5 Preferentemente, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> o bien juntos forman un anillo fenílico, que se sustituye con un grupo alquilo o un grupo alquilo que contiene heteroátomos y grupos alquilos que se sustituyen más aún con sistemas de anillos biciclícos o anillos aromáticos heterocíclicos que contienen estructuras como las purinas o pirimidinas.
- 10 R es preferentemente carbonilo.
- Los compuestos con tal estructura son conocidos por presentar actividad biológica y por lo tanto son de interés en la síntesis de sustancias medicamentosas de varios productos farmacéuticos
- 15 En una modalidad de la invención, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto que muestra actividad antifolato y se usa para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres. Preferentemente, se selecciona del grupo que consiste de metotrexato, pemetrexed, pralatrexato y raltitrexed en donde el metotrexato y el pemetrexed son particularmente preferidos.
- 20 Tales compuestos son medicamentos contra el cáncer y por lo tanto son de elevado interés comercial.
- En una modalidad adicional de la reacción, el cloroacetoniitrilo que no es un material costoso y se encuentra disponible comercialmente se usa en la reacción de esterificación para producir los compuestos de la Fórmula (II) o sus precursores.
- 25 La reacción de esterificación se realiza en un solvente polar, preferentemente en un solvente polar miscible en agua, especialmente un solvente seleccionado del grupo que consiste de dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, metilisobutil cetona y acetonitrilo o mezclas de estos.
- 30 Se ha mostrado que este tipo de reacción, particularmente en DMF, da los mejores resultados con respecto al rendimiento así como a la solubilidad de los materiales de partida o sus sales. Después de la formación del cianometil éster de la Fórmula (II) o sus intermediarios, se puede adicionar agua a la mezcla de reacción y precipita el éster correspondiente y se aísla por filtración.
- 35 La precipitación es un método particularmente preferido para aislar los cianometil ésteres formados de la Fórmula (II) o sus intermediarios dado que puede afectarse por la simple agitación de la mezcla a temperatura ambiente sin la necesidad de una técnica de purificación más compleja tal como la cromatografía de columna.
- 40 En una modalidad adicional de la invención, los precursores del ácido glutámico de compuestos de la Fórmula (II) reaccionan con el cloroacetoniitrilo a una temperatura de 20 a 120 °C, preferentemente de 50 a 80 °C.
- En otra modalidad de la invención, el cianometil éster del ácido glutámico o sus derivados N-sustituídos se acoplan con otros intermediarios que contienen anillos heterocíclicos que tienen grupos haloalquilos o carboxilos para dar compuestos de la Fórmula (II).
- 45 La reacción de acoplamiento se realiza en agua o en un solvente orgánico, especialmente los solventes polares dan los mejores resultados con respecto al rendimiento así como a la solubilidad de todos los agentes involucrados. La dimetilformamida, la dimetilacetamida, y el agua, han mostrado así ser los solventes más adecuados a una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente de 50 a 75 °C.
- 50 Cuando se usa el agua como un solvente los compuestos de la Fórmula (II) precipitan directamente de la mezcla de reacción en un intervalo de pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, preferentemente en un intervalo de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, especialmente un pH de aproximadamente 4,0 a una temperatura desde 0 a 60 °C, preferentemente desde 0 a 25 °C.
- 55 Se ha encontrado que en los intervalos de temperatura anteriormente mencionados, las reacciones puede realizarse en 0,5 a 4,5 horas, preferentemente en 1 hora para obtener un buen rendimiento.
- 60 En una modalidad adicional de la invención, el compuesto de la Fórmula (II) reacciona con el hidróxido metálico, hidróxidos alcalino térreos o carbonatos para dar los compuestos de la Fórmula (I) o sus sales.
- La reacción de hidrólisis se realiza en una mezcla agua/alcohol en presencia de 1 a 3 equivalentes, especialmente 2 equivalentes de hidróxido metálico, hidróxidos de metales alcalino térreos o carbonatos. Los solventes polares proporcionan los mejores resultados con respecto al rendimiento así como a la solubilidad de todos los agentes involucrados. La hidrólisis de los grupos cianometilos se hace a una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente de 20 a 25 °C.
- 65

Se ha encontrado que en los intervalos de tiempo anteriormente mencionados se alcanza una reacción de hidrólisis virtualmente completa con altos rendimientos con alta pureza analítica y óptica del compuesto de la Fórmula (I) o sus sales útiles farmacéuticamente.

5

La forma de sal de los compuestos de la Fórmula (I) se obtiene al suspender los compuestos de la Fórmula (I) en agua, con un ajuste del pH a aproximadamente 10 con el hidróxido metálico correspondiente y después adicionarlos a una cetona tal como la acetona para la precipitación.

10

Se entiende que las características anteriores y las características descritas más abajo pueden usarse no solo en su combinación descrita pero además en otras combinaciones o aislada sin salirse del alcance de la invención.

La invención se ilustra ahora adicionalmente por medio de ejemplos. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

15

#### **EJEMPLO 1**

Preparación de la sal disódica del ácido N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico a partir de la sal de cinc del ácido N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico

20

Un erlenmeyer de 1 L equipado con un agitador magnético se cargó con 500 ml de agua y 50 g (0,15 moles) de la sal de cinc del ácido N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico (~.85 % puro) a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a 8,0 con el uso de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,2 M. El precipitado de óxido de cinc se aisló vía filtración. El pH de la solución se ajustó a 6,2 con el uso de HCl diluido. El solvente se evaporó bajo presión y el residuo se secó a 50 °C por 5-6 horas para dar 36,1 g (0,116 moles) de la sal disódica del ácido N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico con un rendimiento del 90 % como una espuma roja.

25

#### **EJEMPLO 2**

Preparación de la sal disódica del ácido dicianometil N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico a partir de ácido N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico

30

Un matraz de 1 L se equipó con un agitador magnético, termómetro y condensador. El matraz se cargó con 250 ml de DMF, 30 g (0,096 moles) de la sal disódica del ácido N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico y 20 ml (0,31 moles) de cloroacetnitrilo a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a 60 °C por 4-5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron 250 ml de agua. La mezcla se agitó por 15-20 minutos, mientras se formaba un precipitado blanco. El sólido se aisló vía filtración y se lavó con 20 ml de agua. El sólido se secó bajo vacío a 50 °C por 3 horas y se obtuvieron 27 g (0,078 moles) del ácido dicianometil N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico como un sólido blanco con un 81 % de rendimiento. De conformidad con <sup>1</sup>H-NMR el producto estaba muy limpio. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 2.07(m, 2H), 2,55(t, 2H), 2,70(d, 3H), 4,45(m, 1H), 4,91(s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,23(q, 1H), 6,53(d, 2H), 7,65(d, 2H), 8,43(d, 1H).

35

40

#### **EJEMPLO 3**

Preparación de Dicianometil N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil] metilamino]benzoil]-L-glutamato (metotrexato dicianometil éster)

45

Un matraz de 1 L se equipó con un agitador magnético, termómetro y condensador. El matraz se cargó con 143 ml de agua y 10 g (0,029 moles) de bromhidrato de 2,4-Diamino-6-(bromometil)pteridina a temperatura ambiente. A esta suspensión se adicionaron 13 g (0,037 moles) del ácido dicianometil N-[4-(metilamino)benzoil]-L-glutámico a temperatura ambiente. El pH de la mezcla fue de 2,40. La mezcla se calentó a 58-62 °C y se agitó por 1 hora. El progreso de la reacción se siguió por TLC (EtOAc:MeOH, 4:1) y se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se aisló por filtración. La torta blanca se lavó con 15 ml de agua y se secó bajo vacío a 50 °C por 5-6 horas para dar 13,2 g (0,029 moles) de metotrexato dicianometil éster como un sólido amarillo con un 87 % de rendimiento. De conformidad con <sup>1</sup>H-NMR el producto estaba muy limpio. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 2.08(m, 2H), 2,55(t, 2H), 3,23(s, 3H), 4,46(m, 1H), 4,82(d, 2H), 4,94(s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,82(d, 2H), 7,35(m, 2H), 7,72(d, 2H), 8,30(s, 1H), 8,52(d, 2H), 8,64(s, 1H).

50

55

#### **EJEMPLO 4**

Preparación de la sal disódica del ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil] metilamino]benzoil]-L-glutámico a partir de metotrexato dicianometil éster

60

Un matraz de 1 L se equipó con agitador magnético, termómetro y condensador. El matraz se cargó con 160 ml de metanol, 80 ml de agua y 1,75 g (0,03 moles) de KOH. La solución se agitó a t.a. por 5-10 minutos. A esta solución se adicionaron 10 g (0,019 moles) de metotrexato dicianometil éster a temperatura ambiente. La solución se agitó por 20

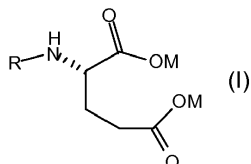
65

min a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se siguió por TLC (EtOAc:MeOH 4:1) y se completó. La solución se concentró bajo presión reducida. El pH de la solución se ajustó a 4,2 con HCl diluido y precipitó un sólido amarillo. El metotrexato crudo se aisló por filtración y se lavó con agua. La torta húmeda se suspendió en 75 ml de agua y el pH se ajustó a 10 con NaOH 2N, se obtuvo una solución clara. A la solución se adicionaron 2 g de carbón y se agitó por 5 min. y se filtró. La solución que contenía metotrexato disódico se adicionó a temperatura ambiente a 500 ml de acetona con agitación. Se formó un sólido amarillento y se aisló por filtración. El sólido se secó bajo vacío a 50 °C por 8-10 horas para producir 8,3 g (0,017 moles, 89% de rendimiento) de metotrexato disódico con una pureza mayor que 99,8 % determinada por HPLC. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1,88(m, 1H), 1,98(m, 1H), 2,17(m, 2H), 2,89(s, 3H), 4,14(m, 1H), 4,37(s, 2H), 6,53(d, 2H), 7,46(d, 2H), 8,27(s, 1H).

10

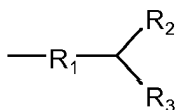
REIVINDICACIONES

1. Un nuevo método para producir agentes antifolatos que tienen ácido glutámico como parte de su estructura o sal de los mismos con la fórmula general



en donde

M es un catión monovalente o divalente seleccionado del grupo que consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $1/2\text{Ca}^{++}$  o  $1/2\text{Mg}^{++}$ ; y R es

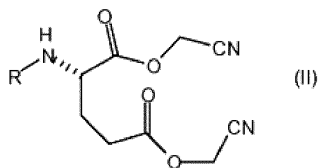


con

$\text{R}_1$  es un grupo carbonilo; y

$\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son iguales o diferentes y se seleccionan de

- grupos heteroalquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$  de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados, que pueden sustituirse opcionalmente con grupos aminos;
  - anillos de hidrocarburo de  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{18}$  aromáticos o alifáticos, que pueden sustituirse opcionalmente con uno o más de los seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, tiol, sulfoxilo, sulfona;
  - heterociclos de  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{18}$  aromáticos o alifáticos, que pueden sustituirse opcionalmente con uno o más de los seleccionados del grupo que consiste de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, tiol, sulfoxilo, sulfona;
- o  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  juntos forman un anillo fenilo o tiofeno, que puede sustituirse con un grupo alquilo o grupo alquilo que contenga heteroátomos y grupos alquilo que pueden sustituirse además con sistemas de anillos bicíclicos o heterocíclicos que contienen estructuras como las purinas o pirimidinas;
- que comprende reaccionar un compuesto de la fórmula siguiente



en donde R es la misma que en la Fórmula (I), con un ácido o base en un solvente; y los compuestos de la Fórmula (II) se obtienen de la reacción del ácido glutámico, ácidos glutámicos N-sustituidos o sus sales con cloroacetnitrilo.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto que muestra actividad antifolato y se usa en el tratamiento de diferentes tipos de cánceres.
3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de metotrexato, pemetrexed, pralatrexato y raltitrexed.
4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de metotrexato y pemetrexed.



5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el cianometil éster de los compuestos de la Fórmula (II) se prepara fácilmente a partir de la sal metálica del ácido glutámico o de sus derivados N-sustituídos por la reacción con cloroacetonitrilo.
- 5 6. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la reacción de esterificación se realiza en un solvente polar, con mayor preferencia en un solvente polar miscible en agua.
7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el solvente es seleccionado del grupo que consiste de dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, metilisobutil cetona y acetonitrilo o mezclas de estos.
- 10
8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el cianometil éster del ácido glutámico o sus derivados N-sustituídos se acoplan con intermediarios que contienen anillos heterocíclicos que tiene grupos haloalquilos o carboxilos para dar compuestos de la Fórmula (II).
- 15
9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque la reacción de acoplamiento produce compuestos de la Fórmula (II) se realiza en agua o en un solvente orgánico, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida.
- 20
10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente de 50 a 75 °C.
11. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (II) reacciona con el hidróxido metálico, hidróxidos de metales alcalino térreos o carbonatos para dar los compuestos de la Fórmula (I) o sus sales.
- 25
12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la reacción de hidrólisis se realiza en mezcla agua/alcohol en presencia de 1 a 3 equivalentes, especialmente 2 equivalentes de hidróxido metálico, hidróxidos alcalino térreos o carbonatos.
- 30
13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la hidrólisis de los grupos cianometilos se hace a una temperatura de 0 a 100 °C, preferentemente de 20 a 25 °C.
14. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la forma de sal de los compuestos de la Fórmula (I) se obtiene por la suspensión de los compuestos de la Fórmula (I) en agua, ajuste del pH a aproximadamente 10 con el hidróxido metálico correspondiente y después adicionarlos a una cetona tal como la acetona para su precipitación.
- 35