(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 555 154**

(51) Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2007** **E 07811336 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015** **EP 1957497**

(54) Título: **Procesos para la preparación de intermedios del pemetrexed**

(30) Prioridad:

14.08.2006 US 837303 P **15.08.2006 US 837637 P**
22.08.2006 US 839551 P **14.09.2006 US 845031 P**
25.09.2006 US 847291 P **30.10.2006 US 855139 P**
21.11.2006 US 860554 P **21.11.2006 US 860557 P**
11.01.2007 US 880178 P **11.01.2007 US 880179 P**
06.02.2007 US 899928 P **20.06.2007 US 936553 P**
02.07.2007 US 958326 P **03.07.2007 US 958213 P**
05.07.2007 US 958413 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.12.2015

(73) Titular/es:

SICOR, INC. (100.0%)
19 HUGHES
IRVINE, CA 92618, US

(72) Inventor/es:

DIULGHEROFF, NICOLA;
PIRKES, MORAN;
PONTIROLI, ALESSANDRO y
VILLA, MARCO

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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).

ES 2 555 154 T3

DESCRIPCIÓN

Procesos para la preparación de intermedios del pemetrexed

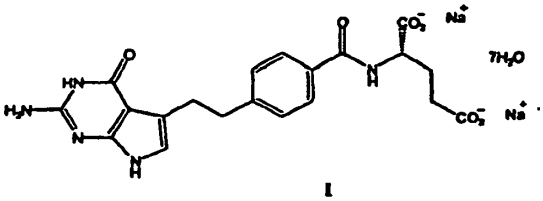
Campo de la invención

La invención engloba procesos para la preparación de intermedios del pemetrexed.

Antecedentes de la invención

Los compuestos conocidos por tener actividad antifolato son bien reconocidos como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. En particular, los compuestos de la familia del ácido fólico tienen diversas actividades a nivel enzimático ya que inhiben enzimas tales como la deshidrofolato reductasa, la folato poliglutamato sintetasa, la glicinamida ribonucleótido-formiltransferasa y la timidilato sintetasa.

Recientemente se han descrito una serie de derivados del ácido 4-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina-L-glutámico, por ejemplo, en la publicación europea n.º 0434426, y han demostrado ser fármacos antifolato particularmente útiles. Entre estos derivados del ácido 4-hidroxipirrolo[2,3-d]pirimidina-L-glutámico está el heptahidrato del pemetrexed disódico de fórmula I.



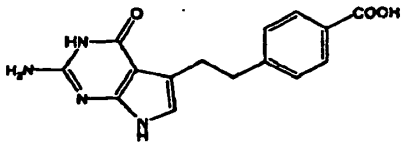
I

El heptahidrato del pemetrexed disódico es un fármaco antifolato con múltiples dianas que ha sido aprobado para el tratamiento del mesotelioma y para el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El heptahidrato de la sal disódica del pemetrexed es comercializado por Eli Lilly and Company con el nombre comercial ALIMTA® en forma de un polvo liofilizado estéril para administración por vía intravenosa. Este miembro de la familia del ácido fólico ha sido aprobado para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y para el tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Véase *Physicians' Desk Reference*, 60 ed., pp. 1722-1728 (2006). Se ha notificado que el producto comercial es un polvo liofilizado de heptahidrato de pemetrexed disódico y manitol.

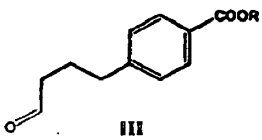
La publicación europea n.º 0432677 informa de una de las primeras síntesis del heptahidrato del pemetrexed disódico. La ruta de síntesis, sin embargo, no es muy adecuada para la producción industrial debido al número de etapas y al bajo rendimiento global.

Las síntesis más recientes del heptahidrato del pemetrexed disódico (por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.416.211) siguen una ruta diferente a través del ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico de fórmula II.



II

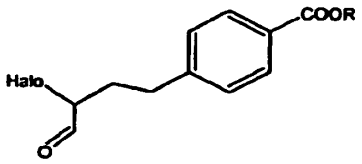
El compuesto de fórmula II se puede preparar a través del intermedio de fórmula III,



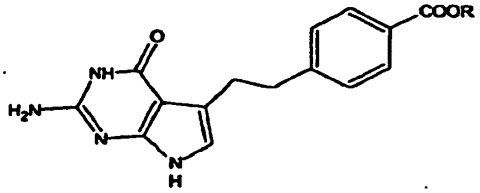
III

en la que R es hidrógeno o un grupo protector de carboxi.

La patente de Estados Unidos n.º 5.416.211 ("'patente 211") y la patente de Estados Unidos n.º 6.262.262 ("'patente 262") divulgan la preparación del compuesto de fórmula II mediante halogenación del intermedio de fórmula III para proporcionar el siguiente intermedio halo,



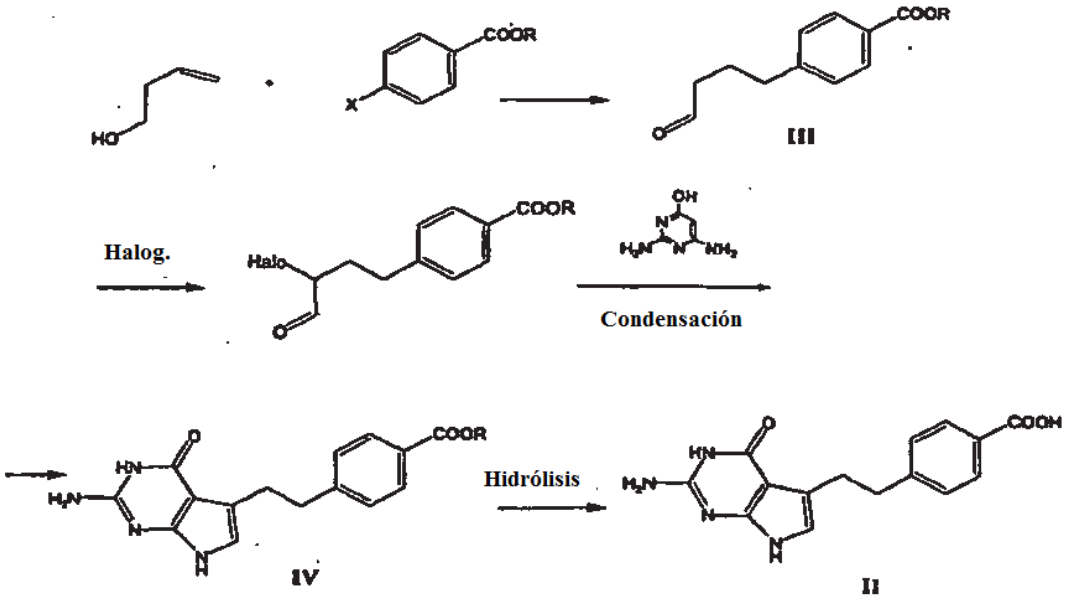
que no está aislado. El intermedio halo se condensa entonces *in situ* con un resto pirimidina para formar un éster de la siguiente fórmula IV.



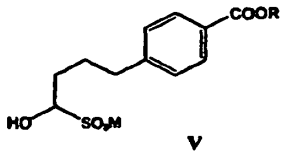
IV

El éster de fórmula IV se hidroliza después para formar el compuesto de fórmula II. El proceso se muestra en el siguiente esquema I.

Esquema I



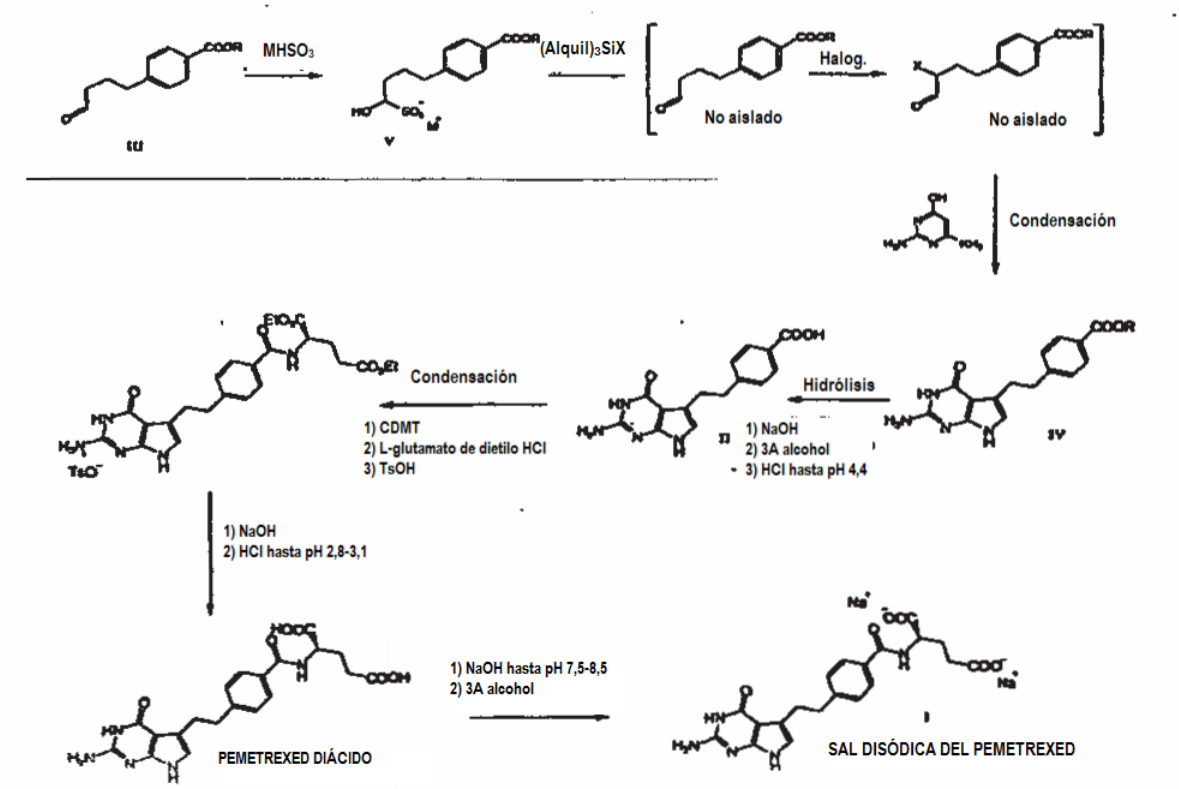
Sin embargo, la patente 262 informa de que el intermedio aldehído de fórmula III se obtiene con subproductos no especificados, es muy poco estable y tiende a descomponerse durante la purificación. Así pues, la patente 262 divulga un proceso adicional en el que se prepara el intermedio de fórmula III y se transforma después en una sal de un catión metálico del ácido sulfónico de fórmula V;



V

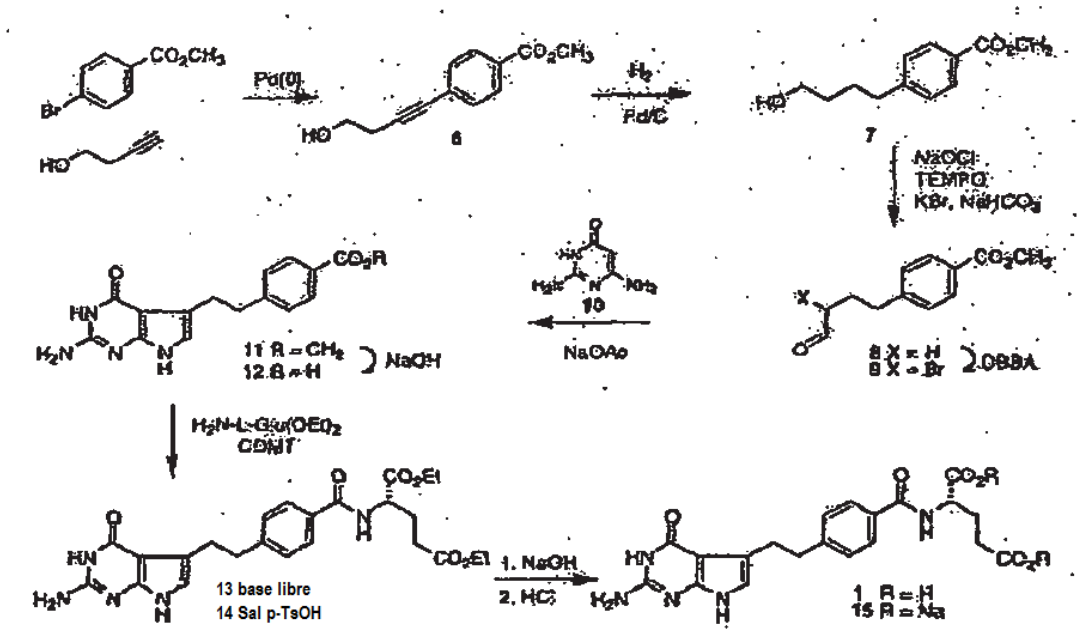
que se puede aislar y purificar. El intermedio de fórmula III se regenera seguidamente a partir de la sal de un catión metálico del ácido sulfónico de fórmula V, se transforma *in situ* en el correspondiente alfa-halo derivado y se trata con 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina sin aislamiento del intermedio para obtener el éster de fórmula IV. La preparación del compuesto de fórmula II mediante la sal de un catión metálico del ácido sulfónico de fórmula V se ilustra en el siguiente esquema II.

Esquema II



Se divulga otro proceso en C.J. Barnett, et al., "A Practical Synthesis of Multitargeted Antifolate LY231514," *Organic Process Research & Development*, 3(3): 184-188 (1999) y se ilustra en el siguiente esquema III.

Esquema III



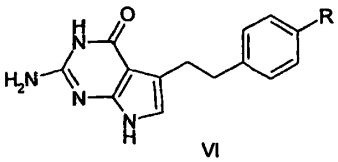
El compuesto 9 se obtiene mediante acoplamiento del 4-bromobenzoato de metilo y el 3-butin-1-ol en presencia de un catalizador de paladio (reacción de Heck), seguido de la reducción catalítica del alquino obtenido con H_2 sobre Pd/C (un agente pirofórico). El alquino reducido de fórmula 7 se oxida después con NaOCl y un catalizador de

2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi ("TEMPO"), seguido de la bromación con el acrilato de 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilo ("DBBA") y HBr para obtener el compuesto 9. Seguidamente, el compuesto 9 se transforma en el compuesto II mediante la misma condensación descrita anteriormente.

De acuerdo con esto, existe la necesidad de un proceso conciso para la preparación del intermedio del pemetrexed de fórmula II.

Sumario de la invención

En una realización, la invención engloba un compuesto de la siguiente fórmula VI

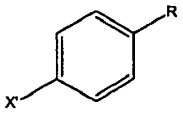


VI

en la que R es CN.

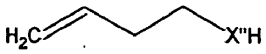
En otra realización, la invención engloba un proceso para la preparación del compuesto de fórmula VI que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de la siguiente fórmula VII



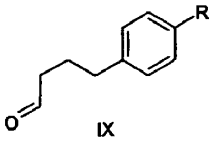
VII'

un compuesto de la siguiente fórmula VIII,



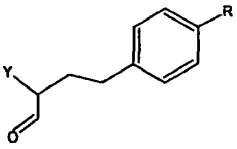
VIII

y un catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck para obtener un compuesto de la siguiente fórmula IX;



IX

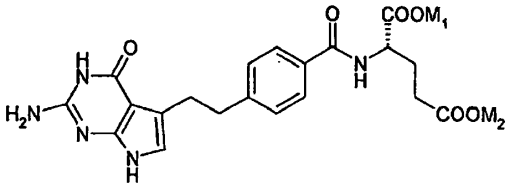
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX y un agente de halogenación para obtener un compuesto de la siguiente fórmula X



X

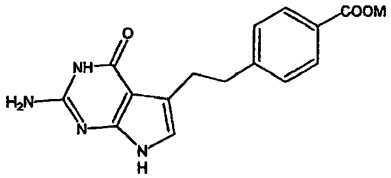
c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X y 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina para obtener el compuesto de fórmula VI; y, opcionalmente, d) recuperar el compuesto de fórmula VI, en la que X' es un grupo saliente; R es CN,
X'' es O o S; e Y es un grupo saliente halógeno.

En otra realización, la invención engloba un proceso para la preparación del pemetrexed, o una sal del mismo, de la siguiente fórmula,



que comprende: a) preparar el compuesto de fórmula VI mediante el proceso descrito anteriormente; y b) convertir el compuesto de fórmula VI en el pemetrexed, o una sal del mismo, en la que M_1 y M_2 son, de modo independiente, un metal alcalino o H.

En otra realización, la invención engloba un proceso para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula II

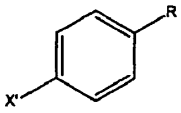


II

a partir del compuesto de fórmula VI que comprende hidrolizar el compuesto de fórmula VI con al menos una base fuerte para obtener el compuesto de fórmula II y, opcionalmente, recuperar el compuesto de fórmula II, en la que M es un metal alcalino o H.

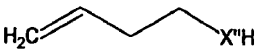
En otra realización, la invención engloba un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II a partir del compuesto de fórmula VII que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula VII



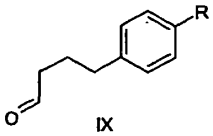
VII

un compuesto de la siguiente fórmula VIII,



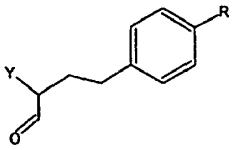
VIII

y un catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck para obtener un compuesto de la siguiente fórmula IX;



IX

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX y un agente de halogenación para obtener un compuesto de la siguiente fórmula X;

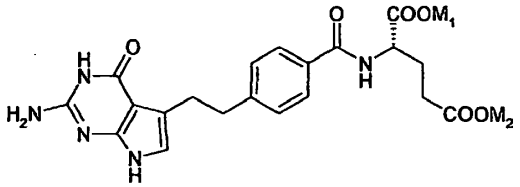


X

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X y 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina para obtener el compuesto de fórmula VI; d) opcionalmente recuperar el compuesto de fórmula VI, e) hidrolizar el compuesto de fórmula VI con

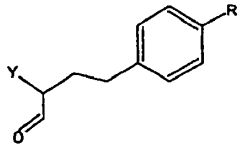
al menos una base fuerte para obtener el compuesto de fórmula II, y f) opcionalmente recuperar el compuesto de fórmula II, en la que X' es un grupo saliente, R es CN, X'' es O o S, Y es un grupo saliente halógeno.

En otra realización, la invención engloba un proceso para la preparación del pemetrexed, o una sal del mismo, de la siguiente fórmula,



que comprende: a) preparar el compuesto de fórmula II mediante el proceso descrito anteriormente; y b) convertir el compuesto de fórmula II en el pemetrexed, o una sal del mismo, en la que M_1 y M_2 son, de modo independiente, un metal alcalino o H.

En otra realización, la invención engloba un compuesto de la siguiente fórmula X

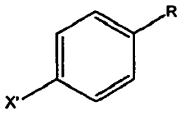


X

en la que R es CN; e Y es un grupo saliente halógeno.

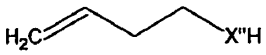
En otra realización adicional, la invención engloba un proceso para la preparación del compuesto de fórmula X que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de la siguiente fórmula VII



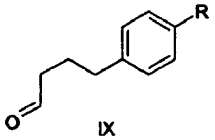
VII

un compuesto de la siguiente fórmula VIII,



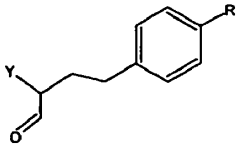
VIII

y un catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck para obtener un compuesto de la siguiente fórmula IX;



IX

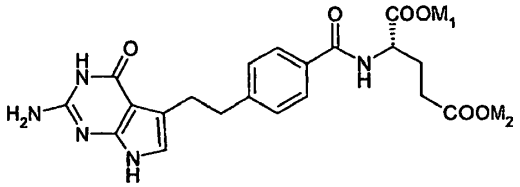
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX y un agente de halogenación para obtener un compuesto de la siguiente fórmula X,



X

y, opcionalmente, c) recuperar el compuesto de fórmula X; en la que X' es un grupo saliente, R es CN, X" es O o S, e Y es un grupo saliente halógeno.

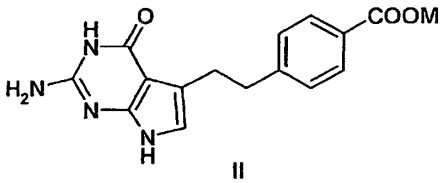
En una realización, la invención engloba un proceso para la preparación del pemetrexed, o una sal del mismo, de la siguiente fórmula,



que comprende: a) preparar el compuesto de fórmula X mediante el proceso descrito anteriormente; y b) convertir el compuesto de fórmula X en el pemetrexed, o una sal del mismo, en la que M_1 y M_2 son, de modo independiente, un metal alcalino o H.

Descripción detallada de la invención

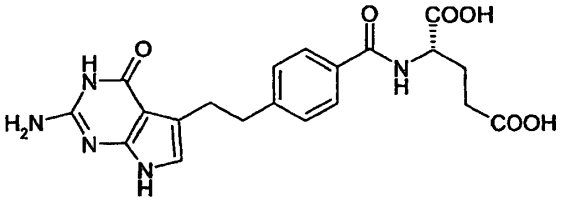
La invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de un intermedio del pemetrexed de la siguiente fórmula II (en la que M es H o un metal alcalino).



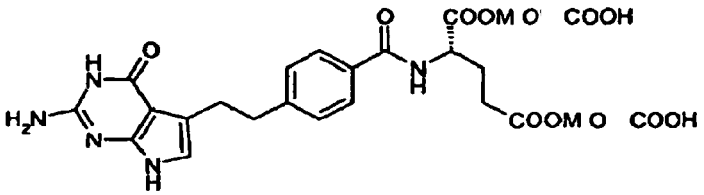
II

En el proceso de la invención, se puede preparar el intermedio de pemetrexed de fórmula II, preferentemente con gran pureza, mediante un proceso directo sin la necesidad de purificar los intermedios. Un intermedio de gran pureza de fórmula II se puede convertir en pemetrexed de alta pureza y sales del mismo.

Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término "pemetrexed" se refiere al ácido N-[4-[2(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico (o "pemetrexed diácido") que tiene la siguiente estructura química



Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, "una sal de pemetrexed" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable del pemetrexed. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal metálica, especialmente una sal metálica divalente y, más preferentemente, una sal de un metal alcalino. La sal metálica puede ser una sal monometálica (es decir, solo uno de los grupos carboxilo está coordinado a un ion metálico) o una sal dimetálica (es decir, los dos grupos carboxilo están coordinados a un ion metálico) tal y como se ilustra a continuación.



Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, la expresión "altamente puro" o "de alta pureza", cuando se refiere al intermedio de pemetrexed de fórmula II, significa al menos un 93 % del área obtenida mediante HPLC. Preferentemente, el intermedio de pemetrexed de fórmula II tiene una pureza de al menos aproximadamente un 95 % del área obtenida mediante HPLC, más preferentemente de al menos un 98 % del área

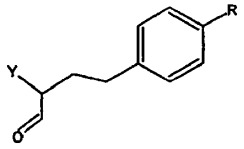
obtenida mediante HPLC, especialmente de al menos un 99 %, siendo lo más preferente de al menos un 99,5 %, por ejemplo, de aproximadamente un 99,6 % del área obtenida mediante HPLC.

Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, la expresión "altamente puro" o "de alta pureza", cuando se refiere al pemetrexed o a sales del mismo, significa al menos un 93 % del área obtenida mediante HPLC. Preferentemente, el pemetrexed, o una sal del mismo, tiene una pureza de al menos aproximadamente un 95 % del área obtenida mediante HPLC, más preferentemente de al menos un 98 % del área obtenida mediante HPLC, especialmente de al menos un 99 %, siendo lo más preferente de al menos un 99,5 %, por ejemplo, de aproximadamente un 99,6 % del área obtenida mediante HPLC.

Tal y como se usa en el presente documento, a menos que se defina de otro modo, el término "arilo" significa un compuesto cuyas moléculas tienen la estructura de anillo característica del benceno, naftaleno, fenantreno, antraceno, etc. (es decir, o bien el anillo de 6 átomos de carbono del benceno, o bien los anillos de 6 átomos de carbono condensados de los otros derivados aromáticos). Los arilos preferentes contienen 6-14, 6-10 o 6-9 átomos de carbono, en los que el grupo arilo puede incluir sustituyentes, tal como uno o más grupos alquilo (preferentemente alquilo C_{1-4} y, más preferentemente alquilo C_{1-3}, especialmente metilo).

Los periodos de tiempo descritos en el presente documento son periodos de tiempo adecuados para preparaciones a escala de laboratorio. El experto habitual en la materia entiende que los periodos de tiempo adecuados variarán en función de los reactivos presentes, y puede ajustar los periodos de tiempo según esto.

En una realización, la invención engloba un compuesto de la siguiente fórmula X



X

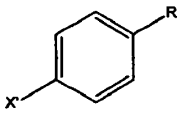
en la que R es CN; e Y es un grupo saliente halógeno.

Preferentemente, el alquilo es un alquilo C_{1-8}, más preferentemente un alquilo C_{1-6}. Preferentemente, el alquilo C_{1-6} es un alquilo C_{1-4} y, más preferentemente, metilo, etilo, propilo, butilo o isobutilo. Incluso más preferentemente, el alquilo es metilo o etilo y, más preferentemente, metilo. Preferentemente, el arilo es arilo C_{6-14}, más preferentemente un arilo C_{6-9}. Preferentemente, el arilo C_{6-9} es fenilo o tolilo y, más preferentemente, tolilo.

Preferentemente, Y es yodo, bromo o cloro y, más preferentemente, yodo o bromo.

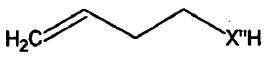
En otra realización, la invención engloba un proceso para la preparación del compuesto de fórmula X que comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de la siguiente fórmula VII



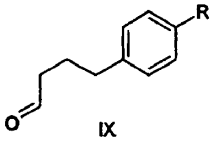
VII

un compuesto de la siguiente fórmula VIII,



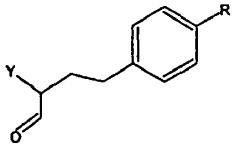
VIII

y un catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck para obtener un compuesto de la siguiente fórmula IX;



IX

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX y un agente de halogenación para obtener un compuesto de la siguiente fórmula X,

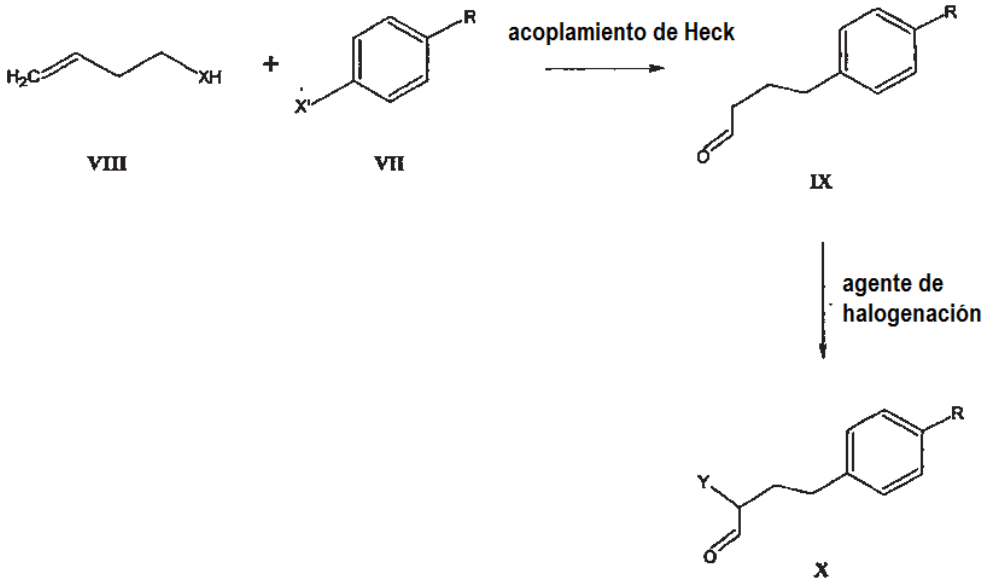


X

y, opcionalmente, c) recuperar el compuesto de fórmula X; en la que X' es un grupo saliente, R es CN, X' es un grupo saliente, X" es O o S, e Y es un grupo saliente halógeno.

El proceso se puede ilustrar mediante el siguiente esquema IV.

Esquema IV: Síntesis del compuesto de fórmula X



R es CN. Preferentemente, X' se selecciona de entre el grupo que consiste en yodo, bromo, cloro, metanosulfonilo, toluenosulfonilo y trifluorormetanosulfonilo. Preferentemente, X" es O. Preferentemente, Y es cloro, bromo o yodo y, más preferentemente, yodo o bromo. Preferentemente, el compuesto VII es 4-bromobenzonitrilo. Preferentemente, el compuesto VIII es 3-buten-1-ol.

Normalmente, el compuesto de fórmula VII se hace reaccionar con el compuesto de fórmula VIII y el catalizador en presencia de al menos un disolvente orgánico aprótico polar o al menos un líquido iónico, y al menos una base débil.

Preferentemente, el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en amidas, sulfóxidos, pirrolidonas, éteres, hidrocarburos halogenados, y cetonas. Preferentemente, la amida es una amida C_{2-6}, tal como la dimetilformamida ("DMF"). Preferentemente, el sulfóxido es un sulfóxido C_{2-4}, tal como el dimetilsulfóxido ("DMSO"). Una pirrolidona preferente es una pirrolidona C_{4-6} tal como la N-metilpirrolidona ("NMP"). Un éter preferente es un éter C_{4-6} tal como el tetrahidrofurano ("THF"), el diisopropil éter ("DIPE"), o el metil terc-butil éter ("MTBE"). Preferentemente, el hidrocarburo halogenado es un hidrocarburo halogenado C_{1-3}, tal como el 1,1-dicloroetano ("DCE"). Preferentemente, la cetona es una cetona C_{3-6}, tal como la acetona, la metil isobutil cetona ("MIBK"), o la metil etil cetona ("MEK").

Los líquidos iónicos normalmente incluyen sales que tienen un punto de fusión relativamente bajo, tal como inferior a 150 °C, más preferentemente inferior a 120 °C, y siendo lo más preferente inferior a 100 °C, y especialmente inferior a 50 °C. Los líquidos iónicos particularmente preferentes son aquellos que son líquidos a temperatura ambiente, refiriéndose la temperatura ambiente a un intervalo de temperaturas de aproximadamente 18 °C a aproximadamente 35 °C, preferentemente de aproximadamente 20 °C a 25 °C. Preferentemente, el líquido iónico puede incluir iones metilimadazolio o piridinio con iones halógeno o el anión tetrafluoroborato.

Las bases débiles adecuadas incluyen cualquier base débil conocida por el experto habitual en la materia. Normalmente, la base débil tiene un pka de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 10,5. La base débil puede ser una base débil inorgánica o una base débil orgánica. En algunas realizaciones, la base débil se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de litio, bicarbonato de litio, acetato sódico, y bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, y carbonato potásico. En otras realizaciones, la base débil es una trialquil amina, preferentemente una trialqui(C_{1-4}) amina, en la que los grupos alquilo son iguales o diferentes. Preferentemente, la base débil se selecciona de entre el grupo que consiste en trietilamina y diisopropiletilamina.

Se puede usar opcionalmente un agente capaz de aumentar la polaridad de una mezcla en combinación con la base débil. Ejemplos de agentes adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, sales haluro de metales alcalinos o alcalino-térreos. Preferentemente, el agente es cloruro de litio o cloruro sódico.

Los catalizadores adecuados incluyen cualquier catalizador conocido para el experto habitual en la materia para catalizar una reacción de acoplamiento de Heck. Preferentemente, el catalizador es un catalizador de paladio (0 o II), que también puede ser quiral. Preferentemente, el catalizador de paladio se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de paladio (II), propionato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis (PPh_3) Pd, di(bencilidenacetona) paladio, y dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio. Más preferentemente, el catalizador de paladio es acetato de paladio. Opcionalmente, se puede usar una mezcla de catalizadores.

Preferentemente, el compuesto de fórmula VII se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula VIII y el catalizador en presencia de un catalizador de transferencia de fase ("PTC"). Normalmente, el catalizador de transferencia de fase se selecciona de entre el grupo que consiste en haluros de tetraalquilamonio, haluros de tetraarilamonio, y haluros de tetra(alquil)(aril)amonio, en los que el alquilo y el arilo son los mismos o diferentes. Preferentemente, el alquilo es alquilo C_{1-6}. Preferentemente, el arilo es arilo C_{6-10}. Preferentemente, el haluro es cloruro o bromuro. El catalizador de transferencia de fase preferentemente se selecciona de entre el grupo que consiste en cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de trietilbencilamonio y bromuro de trietilbencilamonio.

Normalmente, el compuesto de fórmula VII, el catalizador de transferencia de fase y la base débil se disuelven en el disolvente orgánico aprótico polar. A continuación, el catalizador y el compuesto de fórmula VII se añaden a la solución para obtener una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta después para obtener el compuesto de fórmula IX. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C y, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C, durante el tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula IX. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta con agitación. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 9 a aproximadamente 11 horas.

El progreso de la reacción para obtener el compuesto de fórmula IX se puede controlar mediante HPLC, por ejemplo, controlando la cantidad remanente del material de partida, el compuesto de fórmula VII.

El compuesto de fórmula IX se puede recuperar antes de hacerlo reaccionar con el agente de halogenación. Preferentemente, el compuesto de fórmula IX se recupera en forma de una solución. La recuperación se puede efectuar mediante cualquier método conocido por el experto habitual en la materia. Preferentemente, la solución del compuesto de fórmula IX se recupera de tal modo que se evita o se minimiza su descomposición. Tales métodos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la extracción. Preferentemente, una solución del compuesto de fórmula IX se recupera enfriando la mezcla de reacción calentada; añadiendo un disolvente orgánico inmiscible con agua y agua a la mezcla de reacción para proporcionar una mezcla bifásica que tiene una fase orgánica y una fase acuosa; agitar la mezcla bifásica; separar las fases; extraer la fase acuosa con el disolvente orgánico inmiscible con agua, lavar la fase orgánica con salmuera, y eliminar parcialmente el disolvente para obtener una solución concentrada del compuesto de fórmula IX. Preferentemente, el disolvente orgánico inmiscible con agua es acetato de etilo o diclorometano. Preferentemente, la mezcla de reacción calentada se enfría a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Preferentemente, el disolvente se elimina a vacío a una temperatura inferior a 40 °C, más preferentemente a aproximadamente 37 °C.

La solución concentrada del compuesto de fórmula IX se puede hacer reaccionar con el agente de halogenación sin necesidad de aislar el compuesto de fórmula IX de la solución.

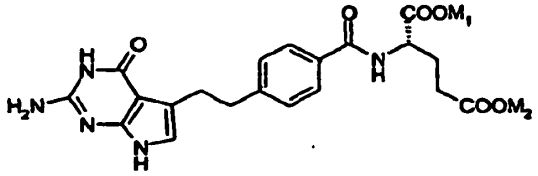
Normalmente, la solución del compuesto de fórmula IX se hace reaccionar con el agente de halogenación en presencia de al menos un disolvente orgánico aprótico polar. El disolvente orgánico aprótico polar puede ser el mismo que el usado en la reacción de acoplamiento de los compuestos de fórmulas VII y VIII, tal y como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en éteres, nitrilos, amidas y sulfóxidos. Preferentemente, el éter es un éter C_{4-6}, tal como el THF. Preferentemente, el nitrilo es un nitrilo C_{2-3}, tal como acetonitrilo ("ACN"). Preferentemente, la amida es una amida C_{4-6}, tal como dimetilformamida ("DMF") o dimetilacetamida ("DMA"). Preferentemente, el sulfóxido es un sulfóxido C_{2-4}, tal como DMSO. Más preferentemente, el disolvente orgánico aprótico polar es ACN.

Normalmente, el disolvente orgánico aprótico polar se combina con la solución del compuesto de fórmula IX para proporcionar una segunda solución. Preferentemente, la segunda solución se enfría a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente -15 °C y, más preferentemente, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente -5 °C, antes de la adición del agente de halogenación. 1) El agente de halogenación se añade después a la segunda solución enfriada para obtener una mezcla. Preferentemente, el agente de halogenación es N-Br, N-Cl o N-I succinimida; dibromantina; N-Br, N-Cl o N-I ftalimida; Br_2; o Cl_2, y más preferentemente Br_2.

La mezcla se puede calentar durante un tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula X. Preferentemente, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C y, más preferentemente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C para obtener el compuesto de fórmula X. Preferentemente, la mezcla se mantiene durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 2,5 horas.

El compuesto de fórmula X se puede recuperar a partir de la mezcla. Preferentemente, el compuesto de fórmula X se recupera en forma de una solución. La recuperación se puede efectuar mediante cualquier método conocido por el experto habitual en la materia. Preferentemente, la solución del compuesto de fórmula X se recupera de tal modo que se evita o se minimiza su descomposición. Tales métodos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la extracción. Preferentemente, la recuperación se efectúa añadiendo a la mezcla mantenida agua y un agente reductor de azufre; añadiendo un disolvente orgánico inmiscible con agua y agua para formar una mezcla bifásica que tiene una fase orgánica y una fase acuosa, y separando y concentrando la fase orgánica. Preferentemente, el agente reductor de azufre se selecciona de entre el grupo que consiste en bisulfito sódico, tiosulfato sódico y tiosulfato potásico y, más preferentemente, bisulfato sódico. Preferentemente, el disolvente orgánico inmiscible con agua es el tolueno, el acetato de etilo, la metil isobutil cetona, el metil terc-butil éter o el DCM. Preferentemente, la adición de agua y un agente reductor de azufre proporciona una nueva mezcla. Preferentemente, la nueva mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora. Preferentemente, la fase orgánica se concentra a vacío a una temperatura de aproximadamente 37 °C.

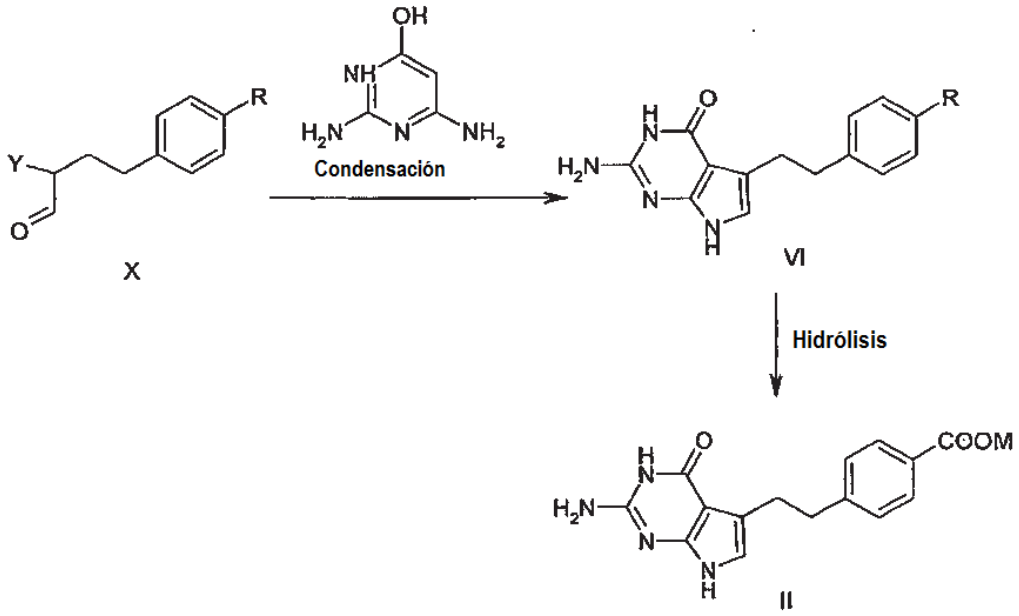
En otra realización, el compuesto de fórmula X así obtenido se puede convertir en el pemetrexed, o una sal del mismo, de la siguiente fórmula,



en la que M_1 y M_2 son, de modo independiente, un metal alcalino o H.

De acuerdo con el proceso de la invención, la conversión del compuesto X a pemetrexed, o a una sal del mismo, se efectúa a través del compuesto de fórmula II, que se prepara a partir del compuesto de fórmula VI. La conversión se ilustra mediante el siguiente esquema V:

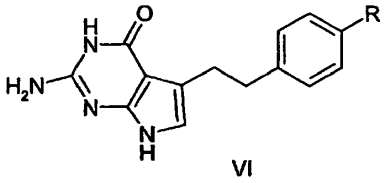
Esquema V: Preparación del compuesto de fórmula II a partir del compuesto de fórmula X a través del compuesto de fórmula VI



en las que R e Y son como se han descrito anteriormente, y M es un metal alcalino o H.

La solución del compuesto de fórmula X obtenido mediante el proceso descrito anteriormente se puede hacer reaccionar con la 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina para dar el compuesto de fórmula VI sin necesidad de aislar el compuesto de fórmula X de la solución.

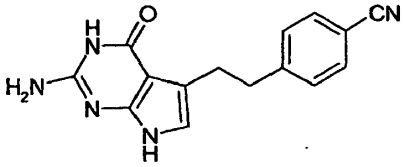
En una realización, la invención engloba el compuesto de fórmula VI



en la que R es CN.

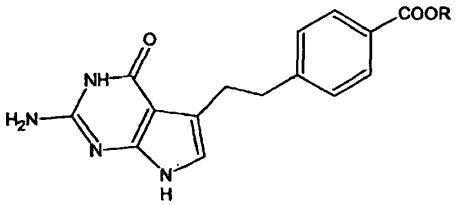
Preferentemente, el alquilo es un alquilo C_{1-8} más preferentemente un alquilo C_{1-6}. Preferentemente, el alquilo C_{1-6} es un alquilo C_{1-4} y, más preferentemente, metilo, etilo, propilo, butilo o isobutilo. Incluso más preferentemente, el alquilo C_{1-4} es metilo o etilo y, siendo lo más preferente metilo. Preferentemente, el arilo es arilo C_{6-14}, más preferentemente un arilo C_{6-9}. Preferentemente, el arilo C_{6-9} es fenilo o tolilo y, más preferentemente, tolilo.

R es CN y dicho compuesto de fórmula VI se corresponde con el 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzonitrilo de la siguiente fórmula.



El 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzonitrilo se puede caracterizar mediante un espectro de RMN ^{1}H (DMSO-d_6) con picos a: 2,84, 3,02, 6,00, 6,30, 7,39, 8,3, 7,71, 10,15, y 10,62 ppm. El 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzonitrilo anterior se puede caracterizar también mediante EM (ES), teniendo un pico [$(M+H)^+$] a m/z 280.

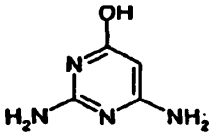
Tal y como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de fórmula VI se usa para preparar el pemetrexed, o una sal del mismo. El uso del intermedio del pemetrexed de fórmula VI, en la que R es CN, es decir, el 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzonitrilo, proporciona una ventaja con respecto al uso del intermedio de pemetrexed de la siguiente fórmula IV (descrito en la patente 262)



IV

debido a que los derivados ciano son normalmente más cristalinos y, por tanto, más fáciles de cristalizar y purificar que los derivados éster. De acuerdo con esto, se cree que el uso del intermedio ciano de la invención puede permitir la obtención del pemetrexed con mayor pureza que la obtención a través del intermedio éster de la patente 262.

En otra realización, la presente invención incluye un proceso para la preparación del compuesto de fórmula VI. El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula X y la 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina de la fórmula



para obtener el compuesto de fórmula VI; y, opcionalmente, recuperar el compuesto de fórmula VL.

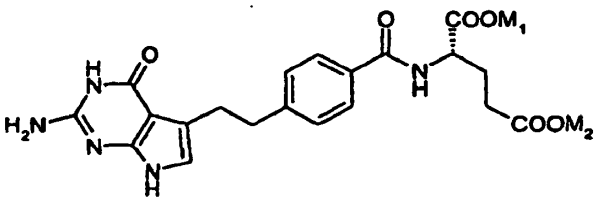
El compuesto de fórmula X se puede usar en forma de la solución obtenida mediante el proceso anterior, sin un aislamiento adicional. Normalmente, la solución del compuesto de fórmula X se hace reaccionar con la 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina en presencia de agua y al menos una base débil. La base débil puede ser la misma que la usada en la reacción de acoplamiento de los compuestos de fórmulas VII y VIII, tal y como se ha descrito anteriormente. La base débil puede ser una base débil inorgánica o una base débil orgánica. Preferentemente, la base débil inorgánica se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de litio, acetato sódico y bicarbonato sódico y, más preferentemente, acetato sódico. Preferentemente, la base débil orgánica se selecciona de entre el grupo que consiste en trietilamina y diisopropiletilamina. Más preferentemente, la base débil es acetato de litio.

Normalmente, la 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina se añade a una mezcla de la solución del compuesto de fórmula X, la base débil y agua para proporcionar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se puede calentar después para obtener el compuesto de fórmula VI. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C y, más preferentemente, a una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 40 °C, durante el tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula VI. Preferentemente, la mezcla de reacción se calienta durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas y, más preferentemente, durante aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 2,5 horas.

El compuesto de fórmula VI se puede recuperar a partir de la mezcla de reacción mediante cualquier método conocido por el experto habitual en la materia. Tales métodos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la precipitación del compuesto de fórmula VI a partir de la mezcla de reacción y la filtración del precipitado. Preferentemente, el compuesto de fórmula VI se recupera enfriando la mezcla de reacción calentada para proporcionar una suspensión que tiene un precipitado del compuesto de fórmula VI; manteniendo la suspensión; filtrando la suspensión para aislar el precipitado; lavando el precipitado; y secando el precipitado. Preferentemente, la mezcla de reacción calentada se enfría a una temperatura de aproximadamente 24 °C. Preferentemente, la suspensión se mantiene durante aproximadamente 42 horas mientras se agita.

El compuesto de fórmula VI así obtenido tiene una pureza química de al menos aproximadamente un 93 % del área obtenida mediante HPLC, preferentemente de al menos aproximadamente un 95,5 % del área obtenida mediante HPLC y, más preferentemente, de al menos aproximadamente un 98 % del área obtenida mediante HPLC.

En otra realización, el compuesto de fórmula VI así obtenido se puede convertir en el pemetrexed, o una sal del mismo, de la siguiente fórmula,



en la que M_1 y M_2 son, de modo independiente, un metal alcalino o H.

De acuerdo con el proceso de la invención, esta conversión se lleva a cabo a través del compuesto de fórmula II.

En otra realización, la invención engloba un proceso para la conversión del compuesto de fórmula VI en el compuesto de fórmula II. El proceso comprende hidrolizar el compuesto de fórmula VI con al menos una base fuerte para obtener el compuesto de fórmula II, y recuperar el compuesto de fórmula II.

Normalmente, la hidrólisis se efectúa en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser agua o una mezcla de agua y al menos un disolvente polar. Los ejemplos de disolventes polares adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, amidas, sulfóxidos y alcoholes. Preferentemente, la amida es DMF. Preferentemente, el sulfóxido es DMSO. Un alcohol preferente es un alcohol C_{1-4}. Preferentemente, el alcohol C_{1-4} es metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol o iso-butanol.

Las bases fuertes adecuadas incluyen cualquier base fuerte conocida por el experto habitual en la materia. Normalmente, la base fuerte es una base que se disocia totalmente en agua. Preferentemente, la base fuerte es una base inorgánica. Preferentemente, la base inorgánica es una base alcalina. Preferentemente, la base alcalina es un hidróxido alcalino. Preferentemente, el hidróxido alcalino se selecciona de entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido de litio e hidróxido potásico.

Normalmente, el compuesto de fórmula VI, la base fuerte y el disolvente se combinan para obtener una suspensión. La suspensión se calienta después para obtener una solución del compuesto de fórmula II. Preferentemente, la suspensión se calienta a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 100 °C y, más preferentemente, de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C durante un tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula II. Preferentemente, la suspensión se calienta durante un periodo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas, más preferentemente, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas.

El compuesto de fórmula II se puede recuperar mediante un proceso que comprende: enfriar la solución; ajustar el pH de la solución a un valor de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 para obtener una suspensión, y recuperar el compuesto de fórmula II a partir de la suspensión (por ejemplo, filtrando la suspensión para obtener el compuesto de fórmula II); y, opcionalmente, secar el compuesto de fórmula II. Preferentemente, la solución se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 5 °C y, más preferentemente, de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 15 °C. Preferentemente, el enfriamiento se lleva a cabo a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas y, más preferentemente, de aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 2 horas. Preferentemente, el pH de la solución se ajusta a un valor de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, más preferentemente, de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9 e, incluso más preferentemente, de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,5, mediante la adición de un ácido diluido a la solución enfriada. Preferentemente, el ácido se selecciona de entre el grupo que consiste en HCl, H_2SO_4, HNO_3, HBr, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, y ácidos alquil y aril sulfónicos. Más preferentemente, el ácido es HCl. Preferentemente, el ácido diluido tiene una concentración de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 2 M, y, más preferentemente, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 1 M. Preferentemente, el compuesto de fórmula II se seca a vacío con calentamiento. Por ejemplo, el compuesto de fórmula II se puede secar a una temperatura de aproximadamente 60 °C a una presión de aproximadamente 18 mbar durante aproximadamente 16 horas.

El compuesto de fórmula II así obtenido tiene una pureza química de al menos aproximadamente un 93 % del área obtenida mediante HPLC, preferentemente de al menos aproximadamente un 95 % del área obtenida mediante HPLC y, más preferentemente, de al menos aproximadamente un 98 % del área mediante HPL, siendo lo más preferente de aproximadamente un 99,6 % del área obtenida mediante HPLC.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula II se puede purificar posteriormente. El compuesto de fórmula II se purifica mediante un proceso que comprende proporcionar una solución del compuesto de fórmula II que tiene un pH de aproximadamente 10 a aproximadamente 14; disminuir el pH a un valor de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 para precipitar el compuesto de fórmula II purificado; y recuperar el compuesto de fórmula II purificado.

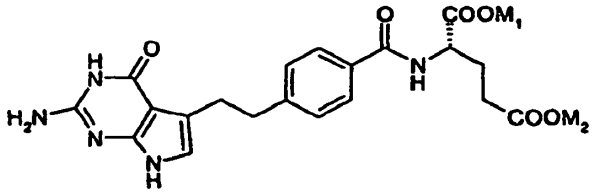
Normalmente, la solución del compuesto de fórmula II que tiene un pH de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 se proporciona combinando el compuesto de fórmula II con una base fuerte. Preferentemente, el pH es de aproximadamente 11 a aproximadamente 13. Preferentemente, la base fuerte es un hidróxido alcalino y, más

preferentemente, hidróxido sódico. Preferentemente, se combina una solución acuosa de una base fuerte con el compuesto de fórmula II. La solución del compuesto de fórmula II que tiene un pH de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 puede contener también un disolvente orgánico miscible con agua tal como etanol, metanol o acetona.

Preferentemente, el pH de la solución se disminuye de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 combinando la solución con un ácido. Preferentemente, el pH de la solución se disminuye de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9,5 y, más preferentemente, de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,5. Preferentemente, el ácido se selecciona de entre el grupo que consiste en HCl, H_2SO_4, HNO_3, HBr, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, y ácidos alquil y aril sulfónicos. Preferentemente, se combina un ácido diluido con la solución. Preferentemente, el ácido diluido tiene una concentración de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 2 M, y, más preferentemente, de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 1 M.

Preferentemente, la combinación del ácido con la solución proporciona una suspensión. Preferentemente, la suspensión se mantiene, mientras se agita, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas. El compuesto de fórmula II purificado se puede recuperar a partir de la suspensión mediante filtración, lavado del sólido con agua u, opcionalmente, con una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 9, y secado.

En otra realización adicional, el compuesto de fórmula II obtenido mediante el proceso descrito anteriormente se puede convertir en el pemetrexed, o una sal del mismo, de la siguiente fórmula



en la que M_1 and M_2 son como se han descrito anteriormente. La conversión se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el proceso divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 6.262.202 incorporada en el presente documento por referencia. El compuesto de fórmula II se puede usar con o sin purificación para preparar el pemetrexed, o una sal del mismo.

Habiendo descrito la invención con referencia a determinadas realizaciones preferentes, para el experto habitual en la materia serán evidentes otras realizaciones teniendo en consideración la memoria descriptiva. La invención se define adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos. Para el experto habitual en la materia será evidente que se pueden efectuar muchas modificaciones, tanto de los materiales como de los métodos, sin alejarse del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del 4-(4-benzonitrilo)-butanal (compuesto IX)

Se disolvieron 4-bromobenzonitrilo (20 g, 109,87 mmol), acetato de litio (12,33 g, 120,86 mmol), cloruro de litio (13,97 g, 329,62 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (14,35 g, 51,64 mmol) en 274 ml de dimetilformamida. La solución resultante se desgasificó con una purga de nitrógeno bajo la superficie. Se añadieron 3-buten-1-ol (9,51 g, 11,30 ml, 131,85 mmol) y acetato de paladio (672 mg, 2,75 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C, con agitación en atmósfera de nitrógeno, durante aproximadamente 17 h. El progreso de la reacción se controló mediante HPLC por la cantidad remanente del 4-bromobenzonitrilo de partida. Se consideró que la reacción se había completado cuando quedaba < 0,4 % de bromobenzonitrilo, según se determinó mediante HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar espontáneamente hasta 25 °C y se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La mezcla de reacción se agitó después durante 10 minutos más y posteriormente se dejó que se separaran las capas. La capa orgánica se retuvo y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). Se combinaron todas las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La solución resultante del compuesto del título se concentró a 37 °C hasta que se obtuvo un volumen de 70 ml y se almacenó en condiciones ambientales.

Ejemplo 2: Preparación del 1-hidroxi-2-bromo-4-(4-benzonitrilo)butanal (compuesto X)

La solución en acetato de etilo del 4-(4-benzonitrilo)-butanal preparada en el ejemplo 1 se evaporó tres veces después de las adiciones consecutivas de acetonitrilo en porciones (3 x 70 ml), hasta sustituir el acetato de etilo por el acetonitrilo. Se burbujéo nitrógeno a través de la solución resultante durante 10 minutos, la mezcla se enfrió hasta 5 °C con un baño de enfriamiento, y se añadió bromo (17,6 g, 5,6 ml, 109,87 ml) para obtener una solución naranja. A continuación la solución se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadieron agua (100 ml) y bisulfito sódico (1,1 g, 10,90 mmol) a fin de inactivar el bromo remanente y la mezcla resultante se

agitó durante 1 hora. Después la mezcla se repartió entre cloruro de metileno (100 ml) y una cantidad adicional de agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a 37 °C hasta un volumen de 210 ml. La solución resultante del compuesto del título 1-hidroxi-2-bromo-4-4(4-cianofenil)butanal no se aisló ni se purificó adicionalmente antes de la reacción siguiente.

Ejemplo 3: Preparación del 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzonitrilo (compuesto VI)

A 70 ml de la solución en cloruro de metileno del ejemplo 2, que contenía 1-hidroxi-2-bromo-4-4(4-cianofenil)butanal, se añadieron agua (60 ml) y acetato sódico (4,20 g, 51,19 mmol). Se burbujéo nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos y se añadió 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina (3,20 g, 25,37 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y después se dejó enfriar espontáneamente hasta 24 °C. La suspensión se agitó a 24 °C durante 42 horas, se dejó reposar durante 2 horas sin agitación y se filtró. El sólido recogido se lavó con una mezcla 1:1 de acetonitrilo y agua (70 ml). La torta de filtrado se secó a vacío durante 2 horas a 40 °C para dar 1,0 g del compuesto del título en forma de un polvo blanco (pureza HPLC del 95,8 %).

Ejemplo 4: Preparación de una mezcla del ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico y su sal sódica (compuesto II)

Etapa a. Preparación de la sal sódica del ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]-benzoico

Se cargó un matraz con 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzonitrilo (4,1 g) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (40 ml). La suspensión se agitó a 90 °C durante 3 horas, durante lo cual se obtuvo una solución transparente. La solución se enfrió después hasta 24 °C a lo largo de 1,5 horas y el pH se ajustó a 9 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora, se filtró, y el sólido se secó en un horno a vacío, proporcionando el producto (3,8 g) (pureza HPLC del 99,6 %).

Etapa b. Conversión de la sal sódica del ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]-benzoico en su ácido libre

La mezcla de la etapa a se suspendió en agua (6 volúmenes). Seguidamente se ajustó el pH hasta aproximadamente 12 con una solución de hidróxido sódico 2 M en agua y la mezcla se agitó hasta su completa disolución. El pH se corrigió después hasta aproximadamente 4,4 con ácido clorhídrico 6 N en agua para obtener una suspensión. A continuación, la suspensión se agitó durante aproximadamente 2 horas y el ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico se filtró y se secó en un horno a vacío. El ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico así preparado tenía una pureza de aproximadamente el 99,6 % obtenida mediante HPLC.

Ejemplo 5: Purificación del ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico (compuesto II)

Se cargó un matraz con el ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico (5,0 g; 93,85 % de pureza HPLC) y agua (30 ml), el pH se corrigió hasta aproximadamente 13 con una solución de hidróxido sódico 2 M en agua, y se observó la disolución completa. Después el pH se corrigió hasta aproximadamente 9 con una solución de ácido clorhídrico 1 M en agua, y se observó la formación de abundante sólido. La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 25 °C durante 1 hora, el sólido se recogió mediante filtración y se secó en un horno a vacío para dar la sal sódica del ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico en forma de un sólido blanco con un 99,6 % de pureza (HPLC).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2,84 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 6,00 (s a, 2H), 6,30 (s a, 1H), 7,39 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 10,15 (s a, 1H), 10,62 (s a,1H); EM (ES) m/z 280 [$(M+H)^+$].

La sal sódica del ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico se puede convertir en el compuesto del título mediante el procedimiento expuesto anteriormente en el ejemplo 4b.

Ejemplo 6: Preparación de la sal del ácido p-toluensulfónico del éster dietílico del ácido N-(4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil)-L-glutámico (basada en la patente de Estados Unidos n.º 6.262.262)

Se carga un matraz con 1,93 g de ácido 4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoico o con la mezcla obtenida en el ejemplo 4, y 13,5 ml de dimetilformamida. La suspensión se agita durante 20 minutos y se añaden 1,94 g de N-metilmorfolina. La mezcla se enfría hasta 5 °C y se añaden de una vez 1,46 g de clorodimetoxitriazina. La mezcla se agita durante 1 h y después se añaden 1,99 g del hidrocloruro del éster dietílico del ácido L-glutámico. La reacción se deja templar hasta temperatura ambiente. El final de la reacción se controla mediante HPLC después de aproximadamente 1 h. En ese momento, se añaden 36 ml de agua y 36 ml de diclorometano a la mezcla de reacción, la cual se agita durante 15 minutos y se dejan separar las capas. La fase orgánica se recoge y se concentra hasta 13 g y después se sustituye por 60 ml de etanol absoluto. La solución se

calienta a 75 °C y se añaden gota a gota 3,16 g de ácido p-toluensulfónico disuelto en 55 ml de etanol absoluto. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante una hora, después se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. La torta húmeda se seca, se lava con 25 ml de etanol y se seca en un horno a 40 °C, a vacío durante la noche, para dar 3,66 g del compuesto del título.

Ejemplo 7: Preparación del ácido N-(4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etilbenzoil)-L-glutámico (basada en la patente de Estados Unidos n.º 6.262.262)

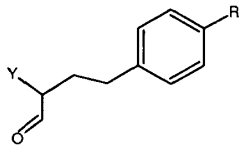
Se disuelve la sal del ácido p-toluensulfónico del éster dietílico del ácido N-(4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil)-L-glutámico (1,0 g) en 6,7 ml de hidróxido sódico acuoso y se agita hasta que se obtiene la disolución completa. Se añaden 6 ml de agua y se ajusta el pH a 3,0-3,5 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. La suspensión resultante se caliente a 70 °C durante una hora y después se filtra para dar el compuesto del título con una pureza del 99,6 % (HPLC).

Ejemplo 8: Preparación de la sal disódica del ácido N-(4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil)-L-glutámico de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 6.262.262)

Se disuelve el ácido N-(4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil)-L-glutámico del ejemplo 7 en agua (3,8 ml) e hidróxido sódico 1 N (2,2 ml). El pH de la mezcla se ajusta a 7,5-8,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. La solución se calienta a 70 °C y se añade etanol absoluto (40 ml) a la mezcla. La solución se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. La suspensión de filtra y se lava con una mezcla de etanol absoluto y agua (4:1). El sólido blanco resultante se seca a 50 °C a vacío a lo largo de 18 h.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula X

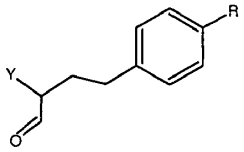


X

en la que R es CN; e Y es un grupo saliente halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es yodo, bromo o cloro.

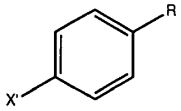
3. Un proceso para preparar un compuesto de la siguiente fórmula X



X

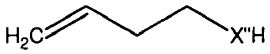
que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula VII



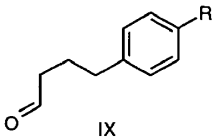
VII

un compuesto de la siguiente fórmula VIII,



VIII

y un catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck para obtener un compuesto de la siguiente fórmula IX;



IX

y
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX y un agente de halogenación para obtener el compuesto de fórmula X, en el que X' es un grupo saliente, R es CN, X" es O o S, e Y es un grupo saliente halógeno.

4. El proceso de la reivindicación 3, en el que Y es yodo, bromo o cloro.

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que X' se selecciona de entre el grupo que consiste en yodo, bromo, cloro, metanosulfonilo, toluenosulfonilo y trifluorometanosulfonilo.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que X" es O.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el compuesto de fórmula IX se recupera a partir de la etapa a) en forma de una solución, y en el que la solución se usa en la etapa b).

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, comprendiendo el proceso adicionalmente la recuperación del compuesto de fórmula X en forma de una solución.

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que la reacción de la etapa a) se lleva a cabo en presencia de (i) al menos un disolvente orgánico aprótico polar o al menos un líquido iónico, y (II) al menos una base débil.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en amidas, sulfóxidos, pirrolidonas, éteres, hidrocarburos halogenados, y cetonas.

11. El proceso de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en amidas C_{2-6}, sulfóxidos C_{2-4}, pirrolidonas C_{4-6}, éteres C_{2-4}, hidrocarburos halogenados C_{1-3}, y cetonas C_{3-6}.

12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, diisopropil éter, metil terc-butil éter, 1,1-dicloroetano, acetona, metil isobutil cetona, y metil etil cetona.

13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el disolvente orgánico aprótico polar es dimetilformamida.

14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que la base débil tiene un pKa de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 10,5.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que la base débil se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de litio, bicarbonato de litio, acetato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, y diisopropiletilamina.

16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que la base débil es acetato de litio.

17. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, en el que la base débil se proporciona en combinación con cloruro de litio o cloruro sódico.

18. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, en el que el líquido iónico es iones metilimadazolio o piridinio con iones halógeno o el anión tetrafluoroborato.

19. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 18, en el que el catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck es un catalizador de paladio (0 o II).

20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 19, en el que el catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de paladio (II), propionato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis (PPh_3) Pd, $Pd(dba)_2$, y $PdCl_2$(dppf).

21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, en el que el catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck es acetato de paladio.

22. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 21, en el que el compuesto de fórmula VII, el compuesto de fórmula VIII, y el catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

23. El proceso de la reivindicación 22, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona de entre el grupo que consiste en cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de trietilbencilamonio y bromuro de trietilbencilamonio.

24. El proceso de la reivindicación 22 o la reivindicación 23, en el que el catalizador de transferencia de fase es cloruro de tetrabutilamonio.

25. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 24, en el que el compuesto de fórmula VII, el compuesto de fórmula VIII y el catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck se calientan para obtener el compuesto de fórmula IX.

26. El proceso de la reivindicación 25, en el que el compuesto de fórmula VII, el compuesto de fórmula VIII, y el catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck se calientan a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C.

27. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 26, en el que el compuesto de fórmula IX se hace reaccionar con el agente de halogenación en presencia de al menos un disolvente orgánico aprótico polar.

28. El proceso de la reivindicación 27, en el que el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en éteres, nitrilos, amidas y sulfóxidos.

29. El proceso de la reivindicación 27 o la reivindicación 28, en el que el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en éteres C_{4-6}, nitrilos C_{2-3}, amidas C_{4-6} y sulfóxidos C_{2-4}.

30. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en el que el disolvente orgánico aprótico polar se selecciona de entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

31. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, en el que el disolvente orgánico aprótico polar es acetonitrilo.

32. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 31, en el que el compuesto de fórmula IX se enfría antes de hacerlo reaccionar con el agente de halogenación.

33. El proceso de la reivindicación 32, en el que el compuesto de fórmula IX se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente -15 °C.

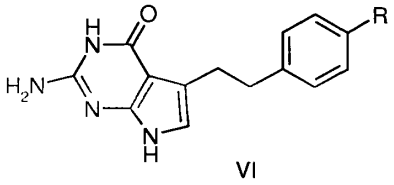
34. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 33, en el que el agente de halogenación es N-Br succinimida (bromo succinimida), N-Cl succinimida (cloro succinimida), N-I succinimida (yodo succinimida); dibromantina; N-Br ftalimida, N-Cl ftalimida, N-I ftalimida, Br_2, o Cl_2.

35. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 34, en el que el agente de halogenación es Br_2.

36. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 35, en el que el compuesto de fórmula IX y el agente de halogenación se calientan para obtener el compuesto de fórmula X.

37. El proceso de la reivindicación 36, en el que el compuesto de fórmula IX y el agente de halogenación se calientan a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C.

38. Un compuesto de la siguiente fórmula VI



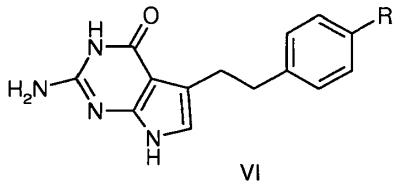
VI

en la que R es CN.

39. El compuesto de la reivindicación 38, caracterizado por un espectro de RMN ^1H (DMSO-d_6) con picos a aproximadamente 2,84, 3,02, 6,00, 6,30, 7,39, 8,3, 7,71, 10,15 y 10,62 ppm.

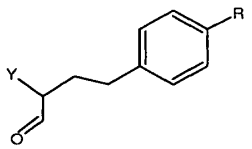
40. El compuesto de la reivindicación 38 o la reivindicación 39, caracterizado por un EM(ES) que tiene un pico $[(M+H)^+]$ a m/z 280.

41. Un proceso para preparar un compuesto de la siguiente fórmula VI



VI

que comprende hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula X



X

y 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina para obtener el compuesto de fórmula VI; en la que R es CN e Y es un grupo saliente halógeno.

42. El proceso de la reivindicación 41, en el que Y es yodo, bromo o cloro.

43. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 42, en el que el compuesto de fórmula X se prepara mediante el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 37.

44. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en el que el compuesto de fórmula X se hace reaccionar con la 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina en presencia de agua y al menos una base débil.

45. El proceso de la reivindicación 44, en el que la base débil es una base inorgánica.

46. El proceso de la reivindicación 45, en el que la base inorgánica se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico y acetato de litio.

47. El proceso de la reivindicación 46, en el que la base débil es una base orgánica.

48. El proceso de la reivindicación 47, en el que la base orgánica se selecciona de entre el grupo que consiste en trietilamina y diisopropiletilamina.

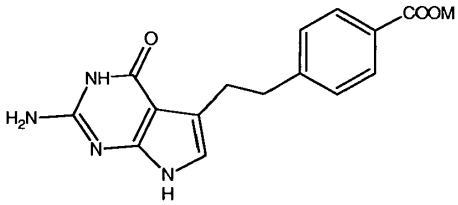
49. El proceso de la reivindicación 44, en el que la base débil es acetato de litio.

50. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 44 a 49, en el que el compuesto de fórmula X, la 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina, la base y el agua se calientan para obtener el compuesto de fórmula VI.

51. El proceso de la reivindicación 50, en el que el compuesto de fórmula X, la 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina, la base y el agua se calientan a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C.

52. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 51, que comprende adicionalmente recuperar el compuesto de fórmula VI.

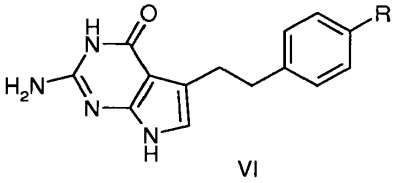
53. Un proceso para preparar un compuesto de la siguiente fórmula II



II

que comprende:

a) hidrolizar un compuesto de la siguiente fórmula VI



VI

con al menos una base fuerte para obtener el compuesto de fórmula II; y, opcionalmente,
b) recuperar el compuesto de fórmula II,
en la que M es un metal alcalino o H y R es CN.

54. El proceso de la reivindicación 53, en el que el compuesto de fórmula VI se prepara mediante el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 52.

55. El proceso de la reivindicación 53 o 54, en el que la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de agua o una mezcla de agua y al menos un disolvente polar.

56. El proceso de la reivindicación 55, en el que el disolvente polar es una amida, un sulfóxido o un alcohol.

57. El proceso de la reivindicación 56, en el que el alcohol es un alcohol C_{1-4}.

58. El proceso de la reivindicación 55, en el que el disolvente polar es dimetilformamida, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol o iso-butanol.

59. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 53 a 58, en el que la base fuerte se selecciona de entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido de litio e hidróxido potásico.

60. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 53 a 59, en el que una suspensión del compuesto de fórmula VI y la base fuerte se calientan para obtener una solución del compuesto de fórmula II.

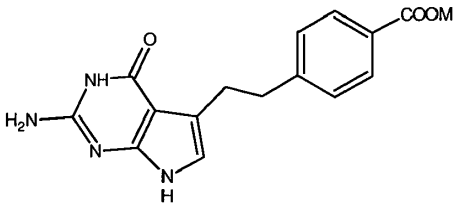
61. El proceso de la reivindicación 60, en el que la suspensión del compuesto de fórmula VI y la base fuerte se calientan a una temperatura de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 100 °C.

62. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 53 a 61, en el que el compuesto de fórmula II se recupera mediante un proceso que comprende enfriar la solución que tiene el compuesto de fórmula II; ajustar el pH de la solución a un valor de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 para obtener una suspensión; y recuperar el compuesto de fórmula II a partir de la suspensión.

63. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 53 a 62, que comprende adicionalmente purificar el compuesto de fórmula II.

64. El proceso de la reivindicación 63, en el que el compuesto de fórmula II se purifica mediante un proceso que comprende proporcionar una solución del compuesto de fórmula II que tiene un pH de aproximadamente 10 a aproximadamente 14; disminuir el pH a un valor de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 para precipitar el compuesto de fórmula II purificado; y recuperar el compuesto de fórmula II purificado.

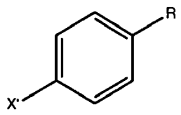
65. Un proceso para preparar un compuesto de la siguiente fórmula II



II

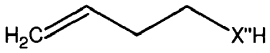
que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula VII



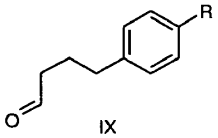
VII

con un compuesto de la siguiente fórmula VIII,



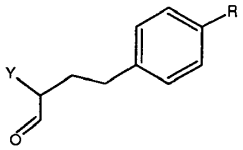
VIII

y un catalizador adecuado para las reacciones de acoplamiento de Heck para obtener un compuesto de la siguiente fórmula IX;



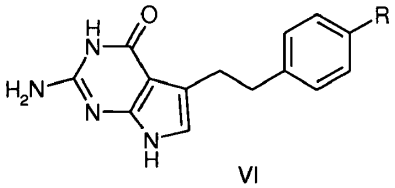
IX

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX y un agente de halogenación para obtener un compuesto de la siguiente fórmula X;



X

c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula X y 2,4-diamino-6-hidroxi-pirimidina para obtener un compuesto de la siguiente fórmula VI;

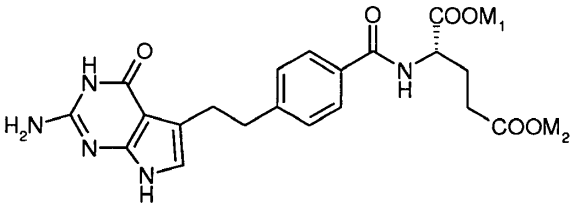


VI

d) hidrolizar el compuesto de fórmula VI con al menos una base fuerte para obtener el compuesto de fórmula II; y, opcionalmente,
e) recuperar el compuesto de fórmula II,

en el que M es un metal alcalino o H, X' es un grupo saliente, R es CN, X'' es O o S, e Y es un grupo saliente halógeno.

66. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 53 a 65, que comprende adicionalmente convertir el compuesto de fórmula (II) en el pemetrexed, o una sal del mismo, de la siguiente fórmula,



en la que M_1 y M_2 son, de modo independiente, un metal alcalino o H.