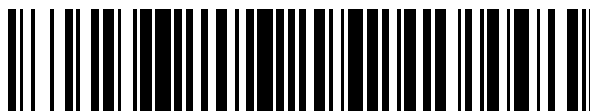


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 223**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 498/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2015** **PCT/GB2015/051525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15181532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2015** **E 15725113 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018** **EP 3148998**

54 Título: **Proceso para la preparación de AZD5363 e intermedio novedoso utilizado en el mismo**

30 Prioridad:

**28.05.2014 US 201462003593 P**

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

**26.11.2018**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)**  
**SE-151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**AAVULA, SANJEEV KUMAR;**  
**CHANDUKUDLU HOUSE, VINOD KUMAR;**  
**CHIKKULAPALLI, ANIL y**  
**CHINNAKALAI, KARTHIKEYAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 691 223 T3

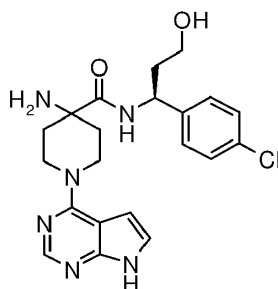
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Proceso para la preparación de AZD5363 e intermedio novedoso utilizado en el mismo

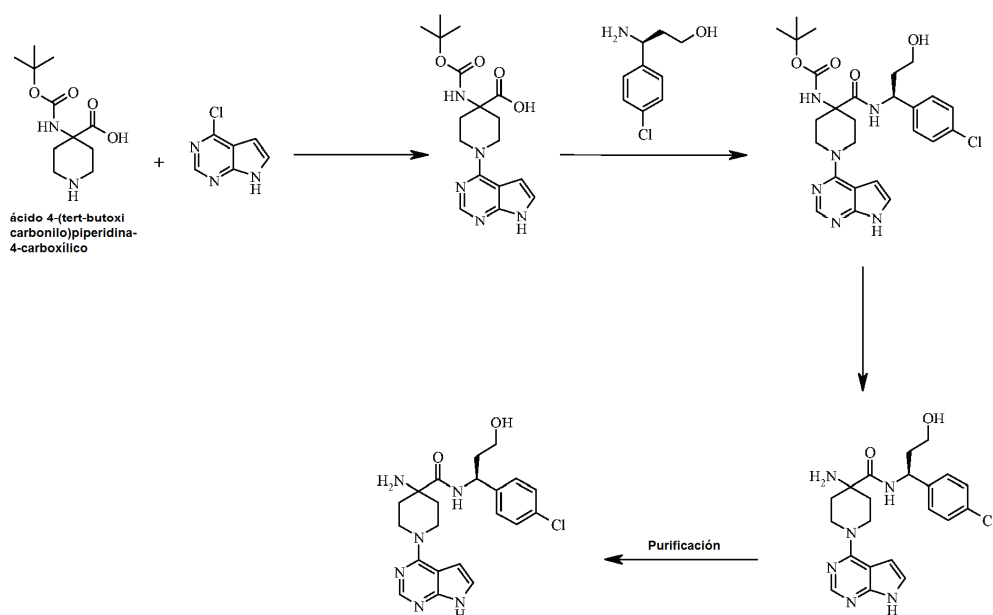
La presente invención se refiere a procesos químicos útiles para la preparación de un cierto compuesto farmacéutico conocido como AZD5363. La invención también se refiere a un compuesto intermedio que se ha utilizado como parte del proceso químico mencionado anteriormente para la preparación mejorada de AZD5363.

El compuesto farmacéutico 'AZD5363' se conoce alternativamente como: (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida, y su estructura química se muestra adelante:



La solicitud de patente internacional PCT/GB2008/050925 (publicada como WO2009/047563) menciona el AZD5363 como 'Ejemplo 9' e introduce diversos procesos para su preparación en las páginas 39-42. Los métodos publicados para preparar AZD5363 fueron satisfactorios para la preparación de cantidades relativamente pequeñas. Sin embargo, los ensayos clínicos de AZD5363 han iniciado desde la presentación del documento WO2009/047563 y, en este contexto, ahora se requieren cantidades crecientes de AZD5363. En nuestra experiencia, los problemas con los métodos existentes para la preparación de AZD5363 incluyen bajos rendimientos de reacción, formación de impurezas y la necesidad de etapas de purificación que no son muy susceptibles de uso a gran escala, el uso de reactivos químicos y solventes que son desventajosos desde una perspectiva ambiental y/o de seguridad y/o de costes y/o de conveniencia, tiempos de procesamiento relativamente largos para la síntesis general, cantidades relativamente grandes de desechos químicos por gramo de AZD5363 aislado, coste relativamente alto por gramo de AZD5363 producido y desafíos para garantizar que los niveles de impureza en el producto AZD5363 final se mantengan de manera confiable en niveles aceptables para uso en sujetos humanos. De acuerdo con lo anterior, subsiste la necesidad de rutas alternativas para la preparación de AZD5363 y/o métodos de procesamiento mejorados. Una o más de las necesidades/problemas mencionados anteriormente han sido superados por aspectos de la presente invención, como se describe a continuación.

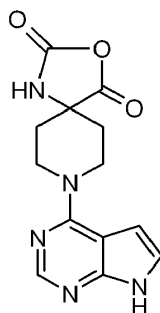
Aunque el documento WO2009/047563 divulga diversos métodos para la preparación de AZD5363, nuestros esfuerzos internos existentes para suministrar AZD5363 para uso en ensayos clínicos se han priorizado en la ruta que implica una desprotección de BOC (t-butoxicarbonilo) como se muestra a continuación:



En nuestras manos, este proceso a gran escala, padece de un rendimiento deficiente y bajos rendimientos, y funciona bajo una alta dilución y una pobre intensidad de masa de proceso. En particular, la etapa de desprotección de BOC tiene un tratamiento final tedioso, que involucra múltiples intercambios de solventes, un rendimiento deficiente y la formación de impurezas, a pesar de que los esfuerzos de desarrollo de proceso se han centrado sobre estos problemas. Subsiste un problema para producir AZD5363 de una manera en la que se superen o minimicen los problemas mencionados anteriormente. De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, ahora se ha encontrado una solución al problema. Esta solución no implica simplemente un cambio de las condiciones de reacción, reactivos y/o solventes, sino que también implica el uso de un compuesto intermedio.

De acuerdo con lo anterior, en el primer aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

(a) la reacción de 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona:



o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base; y

(b) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal.

En una realización se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, que comprende la reacción de 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base.

En una realización adicional se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, que comprende la reacción de 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, en la presencia de base.

En una realización adicional se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

(a) la reacción de 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, en la presencia de base;

y

(b) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal.

Un experto en el área de la química reconocerá que 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona, (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol y AZD5363 cada uno poseen por lo menos un átomo de nitrógeno que se esperaría fuera lo suficientemente básico para permitir la formación de formas de sal de los tres compuestos mencionados. Cada uno de estos tres compuestos se puede utilizar, generar y/o aislar en forma de 'base libre' o en forma de sal, pero el experto reconocerá que el uso de una mayor cantidad de base puede ser apropiado para el proceso mencionado anteriormente en el caso de que uno o ambos de los materiales de partida se utilicen en forma de una sal.

El proceso mencionado anteriormente se facilita mediante el uso de una base. En un aspecto, dicha base simplemente se puede proporcionar por la presencia de uno o más de 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en forma de base libre, (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol en forma de base libre y/o AZD5363 en forma de base libre - que ya puede estar presente en la mezcla de reacción, aunque estos compuestos son relativamente costosos y la adición de una base más económica proporciona un proceso más eficiente y/o rentable. Las bases orgánicas incluyen bases de aminas terciarias, piridina y bases con base en piridina sustituida, tales como 2,6-lutidina. Ejemplos de bases más baratas que se han utilizado para facilitar la formación de AZD5363 en el proceso mencionado anteriormente incluyen bases de aminas terciarias tales como trietilamina, N-metilmorfolina y diisopropiletilamina. Hemos demostrado que las bases inorgánicas también se pueden utilizar en este proceso. Ejemplos de bases inorgánicas incluyen hidróxidos (HO<sup>-</sup>), carbonatos (CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) y bicarbonatos (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (es decir, los metales que se encuentran en los grupos 1 y 2 de la tabla periódica), especialmente los hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Sr y Ba.

En una realización, la base es una base orgánica o una base inorgánica.

En una realización, la base se selecciona de una base de amina terciaria, piridina, una base de piridina sustituida, y una sal de hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

- 5 En una realización, la base se selecciona de una base de amina terciaria, piridina, una base de piridina sustituida, y una sal de hidróxido, carbonato o bicarbonato de Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Sr o Ba.

En una realización la base se selecciona de (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>N, N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)morfolina, N,N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>piperazina, N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)piperidina, N-(alquilo C<sub>1-6</sub>)pirrolidina, piridina, 2,6-lutidina, 4-(dimetilamino)piridina y una sal de hidróxido, carbonato o bicarbonato de Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Sr o Ba.

En una realización la base es una base inorgánica.

- 10 En una realización la base es una base inorgánica seleccionada de una sal de hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

En una realización la base es una base inorgánica seleccionada de una sal de carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

- 15 En una realización la base es una base inorgánica seleccionada de una sal de hidróxido, carbonato o bicarbonato de Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Sr o Ba.

En una realización la base es una base inorgánica seleccionada de una sal de carbonato o bicarbonato de Li, Na, K, Rb, Cs, Mg, Ca, Sr o Ba.

En una realización la base es una base inorgánica seleccionada de una sal de carbonato o bicarbonato de Li, Na o K.

- 20 En una realización la base es una base inorgánica seleccionada de una sal de bicarbonato de Li, Na, o K.

En una realización la base es bicarbonato de potasio.

En esta especificación, "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo que contiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono en el que solo los otros átomos dentro del grupo son átomos de hidrógeno y en el que el grupo no contiene ningún enlace de carbono-carbono doble o triple. "Alquilo C<sub>1-6</sub>" incluye grupos alquilo de cadena recta, y para los grupos alquilo C<sub>3-6</sub> incluye grupos alquilo de cadena ramificada y grupos alquilo que consisten de o incluyen un grupo cicloalquilo. Ejemplos de "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, y ciclohexilo.

- 25 En esta especificación "(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>N" significa una amina terciaria en la que cada uno de los 3 sustituyentes es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, como se define en el presente documento. Para evitar dudas, los grupos alquilo C<sub>1-6</sub> pueden ser cada uno iguales o diferentes cuando se menciona más de uno de dichos grupos dentro de una molécula tal como "(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>N". Ejemplos de "(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>N" incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y triciclohexilamina.

Normalmente, cuando se ha aislado la 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como una base libre, la reacción con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol se puede llevar a cabo en la presencia de 1 a 2 equivalentes mol de base. En una realización, la reacción de la base libre de 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol se puede llevar a cabo en la presencia de 1.5 equivalentes mol de base. Dicha reacción puede utilizar 1.5 equivalentes mol de base, más o menos 20%. En otras realizaciones dicha reacción puede utilizar 1.5 equivalentes mol de base, más o menos 10%.

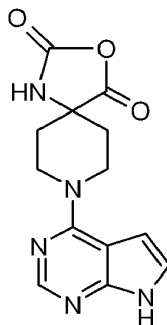
- 35 Cuando se ha aislado la 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona como una sal de ácido o se prepara in situ utilizando reactivos ácidos, la reacción con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol se puede llevar a cabo en la presencia de 2 a 3 equivalentes mol de base. En una realización, la reacción de la sal de ácido de 8-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol se puede llevar a cabo en la presencia de 2.5 equivalentes mol de base. Dicha reacción puede utilizar 2.5 equivalentes mol de base, más o menos 20%. En otras realizaciones dicha reacción puede utilizar 2.5 equivalentes mol de base, más o menos 10%.

- 45 Es bien sabido que los procesos químicos a menudo funcionan más efectivamente cuando los componentes de la reacción se disuelven parcial o totalmente en un solvente adecuado. En un aspecto, dicho solvente utilizado en el proceso mencionado anteriormente simplemente se puede proporcionar por la presencia de la base que ya está incluida en la mezcla de reacción, siempre que la base sea un líquido bajo las condiciones de reacción relevantes. El experto en la técnica está familiarizado con un rango de solventes que a menudo se consideran adecuados para reacciones de química orgánica de diferentes tipos. Se pueden emplear solventes típicos para solventes polares miscibles con agua tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y nitrilos superiores. Un ejemplo de un solvente adecuado es el acetonitrilo. Se pueden utilizar mezclas de solventes, por ejemplo, en una realización, se utiliza una mezcla de acetonitrilo y agua. Una

mezcla de solventes que incluya agua puede ser preferible cuando se utiliza una base inorgánica como base, ya que esto puede ayudar a asegurar o alentar la disolución de la base inorgánica.

En una realización se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

- 5 (a) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona:



o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y solvente; y

(b) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal.

- 10 Los procesos descritos en el presente documento pueden proporcionar AZD5363 como una base libre, o como una sal si se desea. Los procesos para preparar dicha sal son bien conocidos y pueden involucrar preferiblemente la mezcla del compuesto de amina (por ejemplo, AZD5363) con una cantidad apropiada (por ejemplo, relación molar 1:1) de un ácido orgánico o inorgánico, en un solvente adecuado. La sal resultante algunas veces se puede precipitar o cristalizar a partir de la solución y en estos casos se puede aislar mediante filtración. La sal resultante se  
15 puede aislar alternativamente por evaporación del solvente.

En nuestras manos, el proceso para producir AZD5363 a partir de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona a veces puede proceder de forma menos limpia y/o menos completa de lo deseado, dependiendo de las condiciones utilizadas. Se podría especular que el grupo funcional anhídrido que está dentro de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona podría ser susceptible a  
20 reacciones secundarias, por ejemplo, reacciones con nucleófilos como hidróxido. Se podría esperar que cualquier reacción de este tipo conduzca a impurezas y rendimientos más bajos de AZD5363 y podría fomentar el uso de solventes y condiciones estrictamente anhidras. Sin embargo, sorprendentemente, hemos encontrado que el uso de agua como cosolvente, en combinación con una base inorgánica, es en realidad muy beneficioso para lograr bajos niveles de impurezas, mejorar la velocidad de reacción y ayudar a impulsar la reacción hasta terminación.

- 25 De acuerdo con lo anterior, en este aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

(a) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y solvente; y

(b) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal;

- 30 en el que la base es una o más bases inorgánicas y el solvente es una mezcla de agua junto con uno o más solventes orgánicos en los que el agua comprende entre 5% y 50% v/v del solvente total.

En una realización se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, que comprende la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona, o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y solvente; en el que la base es una o más  
35 bases inorgánicas y el solvente es una mezcla de agua junto con uno o más solventes orgánicos en los que el agua comprende entre 5% y 30% v/v del solvente total.

En una realización adicional se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, que comprende la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona, o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y solvente; en el que la base  
40 es una o más bases inorgánicas y el solvente es una mezcla de agua junto con uno o más solventes orgánicos en los que el agua comprende entre 7.5% y 22.5% v/v del solvente total.

En una realización adicional se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

- (a) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona, o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y solvente; y
- (b) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal;
- 5 en el que la base es una o más bases inorgánicas y el solvente es una mezcla de agua junto con uno o más solventes orgánicos en los que el agua comprende entre 10% y 20% v/v del solvente total.
- Se puede preparar y aislar 8-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona antes para uso en la reacción con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol. Alternativamente, se puede preparar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona in situ y utilizar directamente sin aislamiento.
- 10 En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:
- (a) la reacción del compuesto de ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico, o una sal del mismo, con un agente de ciclación para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- (b) opcionalmente aislar la 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 15 (c) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base; y
- (d) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal.
- En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:
- 20 (a) la reacción del compuesto de ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico, o una sal del mismo, con un agente de ciclación para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- (b) hacer reaccionar la 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base; y luego
- 25 (c) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal.
- En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:
- 30 (a) la reacción del compuesto de ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico, o una sal del mismo, con un agente de ciclación en la presencia de un primer solvente para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- (b) opcionalmente aislar la 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- (c) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y segundo solvente; y
- (d) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal.
- 35 En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:
- (a) la reacción del compuesto de ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico, o una sal del mismo, con un agente de ciclación en la presencia de un primer solvente para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- 40 (b) opcionalmente aislar la 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
- (c) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y segundo solvente; y
- (d) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal;
- 45 en el que la base es una o más bases inorgánicas y el segundo solvente es una mezcla de agua junto con uno o más solventes orgánicos en los que el agua comprende entre 5% y 50% v/v del solvente total.

En una realización adicional, se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

- 5 (a) la reacción del compuesto de ácido 4-(t-butiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico, o una sal de la misma, con un agente de ciclación en la presencia de un primer solvente para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
  - (b) opcionalmente aislar la 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;
  - (c) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base y segundo solvente; y
  - (d) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal;
- 10 en el que la base es una o más bases inorgánicas y el segundo solvente es una mezcla de agua junto con uno o más solventes orgánicos en los que el agua comprende entre 10% y 20% v/v del solvente total.
- En una realización el ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico es un ácido 4-(alquiloxicarbonilamino C<sub>1-6</sub>)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico.
- 15 En una realización el ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico es un ácido 4-(alquiloxicarbonilamino C<sub>4</sub>)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico.
- En una realización el ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico es un ácido 4-(t-butiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico.
- El primer y segundo solvente pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de los solventes enumerados anteriormente.
- 20 En una realización el primer y segundo solventes son los mismos.
- En una realización, en el que el segundo solvente es una mezcla de más de un solvente, el primer solvente comprende por lo menos uno de los solventes presentes en la mezcla de solventes.
- En una realización, el primer solvente es acetonitrilo.
- En una realización, el segundo solvente es acetonitrilo y agua.
- 25 En una realización, el primer solvente es acetonitrilo y el segundo solvente es acetonitrilo y agua.
- Cuando el segundo solvente es acetonitrilo y agua, en una realización el agua comprende entre 5% y 50% v/v del solvente total.
- Cuando el segundo solvente es acetonitrilo y agua, en otra realización el agua comprende entre 5% y 30% v/v del solvente total.
- 30 Cuando el segundo solvente es acetonitrilo y agua, en una realización adicional el agua comprende entre 7.5% y 22.5% v/v del solvente total.
- Cuando el segundo solvente es acetonitrilo y agua, en una realización adicional el agua comprende entre 10% y 20% v/v del solvente total.
- 35 Los agentes de ciclación que se pueden emplear en la reacción de ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico incluyen cloruros de ácido, anhídridos de ácido, equivalentes de fosgeno, carbodiimidas y halotriazinas.
- Los cloruros de ácido incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de pivolilo, cloruro de tricloroacetilo, cloruro de trifluoroacetilo.
- Los anhídridos de ácido incluyen anhídrido tricloroacético, anhídrido trifluoroacético. Los equivalentes de fosgeno incluyen fosgeno, difosgeno y trifosgeno.
- 40 Las carbodiimidas y halotriazinas incluyen N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, normalmente como la sal de clorhidrato (EDC.HCl) y 2-cloro-4, 6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT)
- En una realización, el agente de ciclación es anhídrido trifluoroacético o cloruro de tricloroacetilo.
- En una realización, el agente de ciclación es anhídrido trifluoroacético.
- 45 En una realización, el agente de ciclación es cloruro de tricloroacetilo.

En una realización, 1.0 a 1.5 equivalentes mol de agente de ciclación se utiliza (con respecto al sustrato que luego se cicla por ejemplo ácido 4-(t-butiloxycarbonilamino)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico). En una realización adicional se utiliza 1.3 equivalentes mol, más o menos 10%, agente de ciclación.

5 En una realización adicional, se proporciona un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

(a) la reacción del compuesto de ácido 4-(t-butiloxycarbonilamino)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico con un agente de ciclación en la presencia de un primer solvente para dar 8-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona en el que el agente de ciclación es anhídrido trifluoroacético y el primer solvente es acetonitrilo;

10 (b) opcionalmente aislar la 8-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona; y luego

(c) hacer reaccionar la 8-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, en la presencia de base y segundo solvente; y

(d) aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal;

15 en el que la base es bicarbonato de potasio y el segundo solvente es una mezcla de acetonitrilo y agua en el que el agua comprende entre 10% y 20% v/v del solvente total.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona 8-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona, o una sal de la misma.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona AZD5363 o una sal del mismo, que se puede obtener por cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona AZD5363 o una sal del mismo, obtenida por cualquiera de los procesos descritos en este documento.

25 En nuestras manos, los nuevos métodos descritos para preparar AZD5363 acortan la síntesis a 3 etapas a partir del ácido 4-(tert-butoxycarbonilamino)piperidina-4-carboxílico. Los nuevos métodos ofrecen un mejor procedimiento de aislamiento para AZD5363. Los nuevos métodos ofrecen la posibilidad de eliminar solventes que están sujetos a restricciones regulatorias. Los nuevos métodos han mejorado los perfiles ambientales, en particular los nuevos métodos reducen la cantidad y número de solventes implementados. Los nuevos métodos aumentan los rendimientos generales. Adicionalmente, estos factores juntos conducen a un coste-beneficio general.

30 Se entiende que el AZD5363 preparado por los procesos descritos en el presente documento se puede utilizar para proporcionar formulaciones tales como comprimidos para uso como medicamentos para el tratamiento del cáncer. Las formulaciones adecuadas y los usos de tratamiento para los medicamentos preparados se describen en el documento WO2009/047563.

#### Experimentos Generales

La invención se explicará ahora adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en este documento o dentro de los siguientes ejemplos ilustrativos:

35 HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento

PDA Detector de matriz de fotodiodos

ACN Acetonitrilo

DMSO dimetilsulfóxido

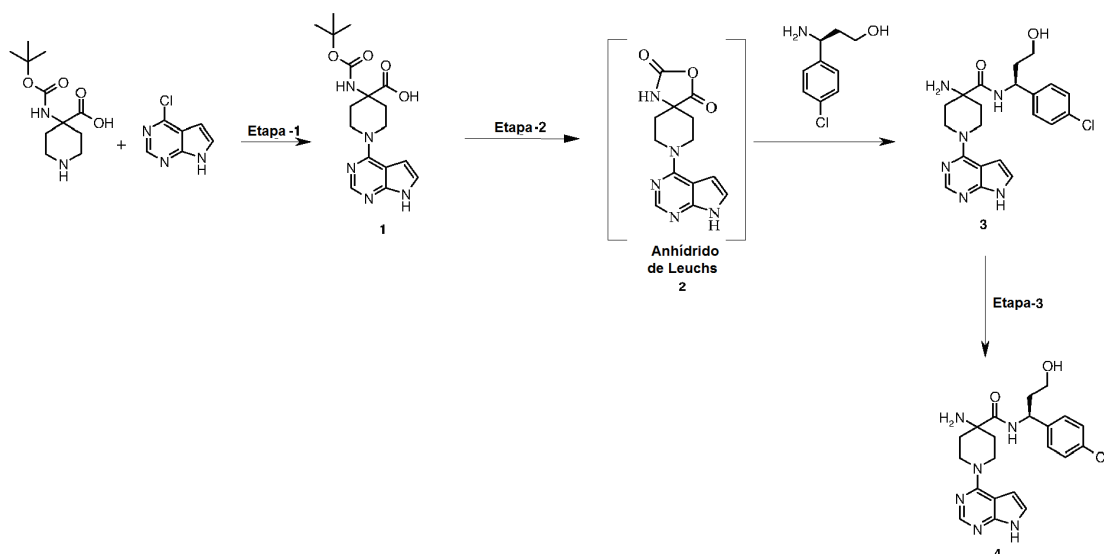
TFA ácido trifluoroacético

40 Los nombres químicos se generaron por software de ACD labs versión 12.0

A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida estaban disponibles comercialmente. Todos los solventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron.

#### Esquema



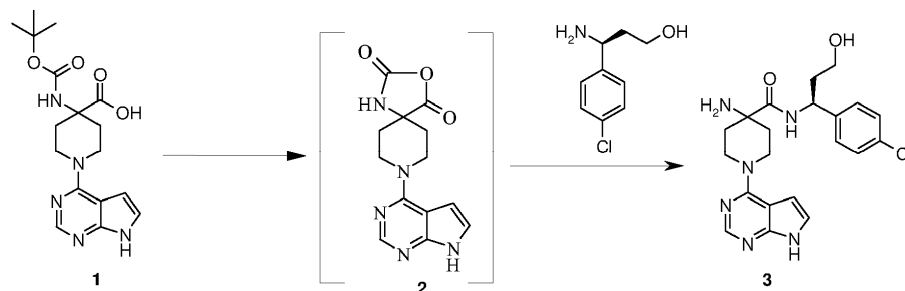


Etapa 1: Agua, Acetonitrilo, NaOH, 2-MetilTHF.

Etapa 2: Acetonitrilo, Anhídrido trifluoroacético, Agua, KHCO<sub>3</sub>, NaOH, Isopropanol

Etapa 3: Etanol

- 5 Ejemplo 1. Preparación de 4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (anhídrido de Leuchs no aislado).

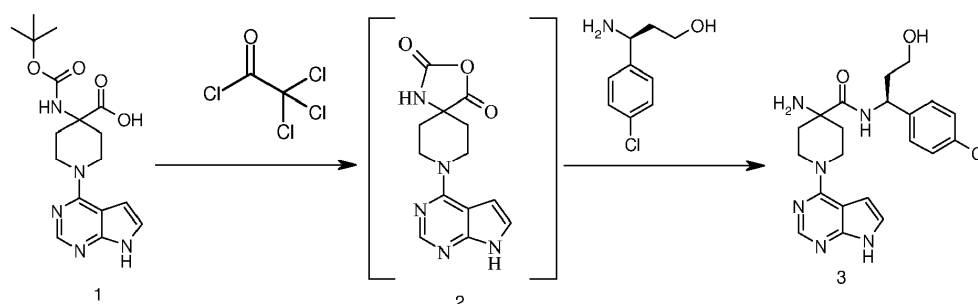


- A una suspensión agitada de ácido 4-(t-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (1, 1.0 mol.eq, 46.0 g) en acetonitrilo (10.0 rel.vols, 460.0 mL) se agregó lentamente anhídrido trifluoroacético (1.3 mol.eq, 23.26 mL) a 10 a 15°C durante un periodo de 15 a 20 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 90 minutos a 25°C. Luego se agregaron bicarbonato de potasio (2.5 mol.eq, 31.86 g) y acetonitrilo (3.5 rel.vol, 161.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5-10 mins a 25°C. Luego se agregaron (3S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (1.2 mol.eq, 31.47 g) y agua (1.5 rel.vols, 69.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 8-10 hrs. Se cargó agua (5.0 rel.vols, 230.0 mL) a la mezcla de reacción y luego la mezcla se destiló a 50-55°C bajo presión reducida, hasta que el volumen residual alcanzó 5-6 rel.vols, 230.0 mL. Se agregó alcohol isopropílico (4.0 rel.vols, 184.0 mL) a la masa de reacción concentrada y el pH se ajustó a pH ~12.0-12.5 utilizando 10% de solución de hidróxido de sodio acuosa (0.7 rel.vols, 32.2 mL) a 25°C. Los contenidos de reacción luego se calientan a 55-60°C y el pH se vuelve a ajustar a pH ~12.0-12.5 utilizando 10% de solución de hidróxido de sodio acuosa (0.6 rel.vol, 27.6 mL) a 55-60°C. La mezcla se agitó durante 90 mins y se agregó agua (10.0 rel.vols, 460.0 mL) a 55-60°C. La mezcla luego se enfrió lentamente a 35°C durante un periodo de 60-90 mins. Se agregó una alícuota de AZD5363 purificado (0.005 mol. Eq, 0.27 g) a 35°C para la cristalización de semillas y los contenidos de reacción se agitaron durante 30 mins. Se agregó agua (15 rel.vols) y se agitó durante 16-18 hrs a 22-25°C. La mezcla luego se filtró, y el sólido precipitado se aisló y se secó a 60°C bajo vacío para dar la 4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidina-4-carboxamida deseada 3 como un sólido blanco a blancuzco con 84.19% de rendimiento y Pureza: 99% por área de HPLC.

Condiciones cromatográficas: Se alcanzó separación cromatográfica sobre sistemas Agilent LC equipados con detectores de PDA utilizando la columna Atlantis T3 y una mezcla de Agua: ACN: TFA como un eluyente.

- <sup>1</sup>H RMN-(400.13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.68 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.13 (1H,s), 7.37-7.31 (4H, m), 7.16-7.15 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.53 (1H, t), 4.41-4.34 (2H, m), 3.59-3.50 (2H, m), 3.40-3.35 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.02-1.80 (4H, m), 1.47-1.39 (2H, m).

Ejemplo 2: Preparación de 4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (sin aislar anhídrido de Leuchs).

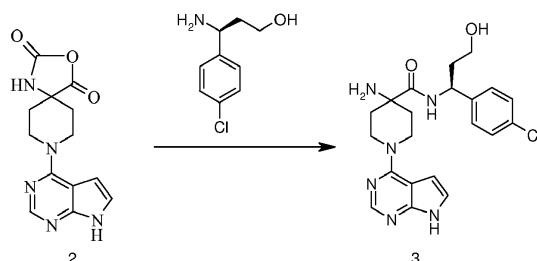


A una suspensión agitada de ácido 4-(t-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (1, 46.0 g, 127.2 mmoles) en acetonitrilo (10.0 rel.vols, 460.0 mL) se agregó lentamente 2,2,2-cloruro de trichloroacetilo (1.5 mol.eq, 21.42 mL) a 10 a 15°C durante un periodo de 15 a 20 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. Los contenidos de reacción se agitaron durante 90 minutos a 25°C. Se agregó bicarbonato de potasio (2.5 mol.eq, 31.86 g) y acetonitrilo (3.5 rel.vol, 161.0 mL) a los contenidos de reacción y se agitó durante 5-10 mins a 25°C, luego se agregó (3S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (1.2 mol.eq, 31.47 g) y luego se agregó agua (1.5 rel.vols, 69.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 hrs. Se cargó agua (5.0 rel.vols, 230.0 mL) a la mezcla de reacción y la masa de reacción destilada a 50-55°C bajo presión reducida, hasta que el volumen residual alcanza 5-6 rel.vol. Se agregó alcohol isopropílico (4.0 rel.vols, 184.0 mL) a la masa de reacción concentrada y el pH se ajustó a pH ~12.0-12.5 utilizando 10% p/v de solución de hidróxido de sodio (0.7 rel.vols, 32.2 mL) a 25°C. Los contenidos de reacción se calentaron a 55-60°C y el pH se vuelve a ajustar a pH ~12.0-12.5 utilizando 10% p/v de solución de hidróxido de sodio (0.6 rel.vol, 27.6 mL) a 55-60°C. La mezcla se agitó durante 90 mins y se agregó agua (10.0 rel.vols, 460.0 mL) a 55-60°C. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 22-25°C durante el periodo de 60-90 mins. Se agregó agua (10.0 rel.vols, 460.0 mL) y se agitó durante 18-20 hrs a 22-25°C. La mezcla se filtró y el sólido precipitado se aisló y se secó a 60°C bajo vacío para dar la 4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida deseada 3 como un sólido blancuzco, 49.0 g (84.19%), Pureza (98.24% por área de HPLC).

Condiciones cromatográficas: Se alcanzó separación cromatográfica sobre sistemas Agilent LC equipados con detectores de PDA utilizando la columna Atlantis T3 y una mezcla de Agua: ACN: TFA como un eluyente.

<sup>1</sup>H RMN-(400.13 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.68 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.13 (1H,s), 7.37-7.31 (4H, m), 7.16-7.15 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.53 (1H, t), 4.41-4.34 (2H, m), 3.59-3.50 (2H, m), 3.40-3.35 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.02-1.80 (4H, m), 1.47-1.39 (2H, m).

Ejemplo 3. Preparación de 4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida (3) (de Anhídrido de Leuchs Aislado)

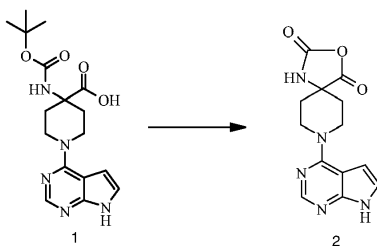


A una suspensión agitada de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-4,8-diazaespiro [4.5]-decano-1,3-diona base libre (2, 3.0 g, 10.45 mmoles) en acetonitrilo (10.0 rel.vols, 30.0 mL) se agregó bicarbonato de potasio (2.5 mol.eq, 2.64 g, 26.36 mmoles), (3S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (1.2 mol.eq, 2.61 g, 12.67 mmoles), agua (1.5 rel.vols, 4.5 mL) y acetonitrilo (3.5 rel.vol, 10.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 hrs. Se cargó agua (5.0 rel. vols, 15.0 mL) a la mezcla de reacción y la masa de reacción destilada a 50-55°C bajo presión reducida, hasta que el volumen residual alcanza 5-6 rel.vols. Se agregó alcohol isopropílico (4.0 rel.vols, 12.0 mL) a la masa de reacción concentrada y el pH se ajustó a pH ~12.0-12.5 utilizando 10% p/v de solución de hidróxido de sodio (0.6 rel.vols, 1.8 mL) a 25°C. La mezcla de reacción se calentó a 55-60°C y el pH se vuelve a ajustar a pH ~12.0-12.5 utilizando 10% p/v de solución de hidróxido de sodio (0.6 rel.vol, 1.8 mL) a 55-60°C. La mezcla se agitó durante 90 mins y se agregó agua (10.0 rel. vols, 30.0 mL) a 55-60°C. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 22-25°C durante un periodo de 60-90 mins. Se agregó agua (10.0 rel. vols, 30.0 mL) y se agitó durante 18-20 hrs a 22-25°C. La mezcla se filtró y el sólido precipitado se aisló y luego se secó a 60°C bajo vacío para dar 4-amino-N-[(1S)-1-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil]-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida deseada 3 como un sólido blancuzco, 3.8 g (80.0%), Pureza (99.0 % por área de HPLC).

Condiciones cromatográficas: Se alcanzó separación cromatográfica sobre sistemas Agilent LC equipados con detectores de PDA utilizando la columna Atlantis T3 y una mezcla de Agua: ACN: TFA como un eluyente.

$^1\text{H}$  RMN-(400.13 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.68 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.37-7.31 (4H, m), 7.16-7.15 (1H, m), 6.57 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.53 (1H, t), 4.41-4.34 (2H, m), 3.59-3.50 (2H, m), 3.40-3.35 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.02-1.80 (4H, m), 1.47-1.39 (2H, m).

Preparación de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-4,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona (base libre de anhídrido de Leuchs):



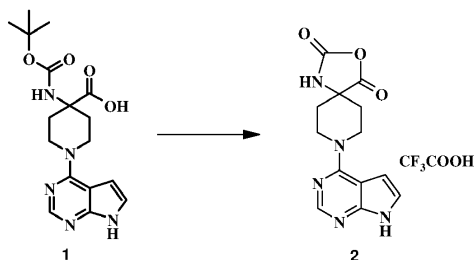
A una solución agitada de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1.3 mol. eq, 3.04 g) en acetonitrilo (10.0 rel.vols, 47.6 mL) se agregó N-metilmorfolina (1.3 mol. eq, 1.9 mL) a 22-25°C. Los contenidos de reacción se agitaron durante 10 mins a 22-25°C. Se agregó ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (1, 4.76 g, 1.0 mol. eq) y la mezcla de reacción se calentó a 45-50°C. La mezcla se agitó durante 6-8 hrs a 45-50°C y luego se enfrió a 22-25°C. La mezcla se filtró y el sólido precipitado se aisló para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-4,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona (2) como un sólido; 4.4 g (84.0%), Pureza= 96.5% por área de HPLC.

Condiciones cromatográficas: Se alcanzó separación cromatográfica sobre sistemas Agilent LC equipados con detectores de PDA utilizando la columna Atlantis T3 y una mezcla de Agua: ACN: TFA como un eluyente.

$^1\text{H}$  RMN - (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.79 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  RMN-(DMSO- $d_6$ ): 171.7, 154.9, 150.9, 149.5, 149.4, 120.6, 101.2, 99.5, 59.7, 40.1, 31.4.

Preparación alterna de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-4,8-diazaespiro[4.5]-decano-1,3-diona (Sal de trifluoroacetato de anhídrido de Leuchs) (2):



A una suspensión agitada de ácido 4-(tert-butoxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico (1, 1.0 mol. eq, 46.0 g) en acetonitrilo (10.0 rel.vols, 460.0 mL) se agregó lentamente anhídrido trifluoroacético (1.3 mol. eq, 23.26 mL) a 10 a 15°C durante un periodo de 15 a 20 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 25°C. La mezcla se filtró y el sólido precipitado se aisló para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-oxa-4,8-diazaespiro[4.5]decano-1,3-diona como la sal de trifluoroacetato (2) como un sólido con 80% de rendimiento aislado, Pureza= 97% por área de HPLC.

Condiciones cromatográficas: Se alcanzó separación cromatográfica sobre sistemas Agilent LC equipados con detectores de PDA utilizando la columna Atlantis T3 y una mezcla de Agua: ACN: TFA como un eluyente.

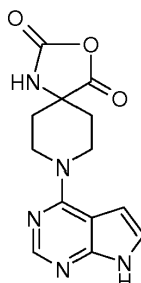
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.52 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.25-1.93 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$  RMN-(DMSO- $d_6$ ): 172.6, 159.1, 158.8, 158.5, 158.1, 153.6, 150.6, 147.3, 145.6, 123.4, 120.6, 117.7, 114.7, 111.8, 120.6, 102.0, 60.4, 42.3, 32.5.

# REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de (S)-4-amino-N-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxamida conocida como AZD5363, o una sal de AZD5363, que comprende:

(a) la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona:



o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, o una sal del mismo, en la presencia de base; y

(b) ya sea aislar AZD5363 o aislar AZD5363 como una sal.

2. Un proceso para la preparación de AZD5363, o una sal de AZD5363, de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona se prepara mediante la reacción de ácido 4-(alquiloxicarbonilamino)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidina-4-carboxílico, o una sal del mismo, con un agente de ciclación para dar 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona;

en el que dicho agente de ciclación se selecciona de cloruros de ácido, anhídridos de ácido, equivalentes de fosgeno, carbodimidas y halotriazinas.

3. Un proceso de acuerdo con Reivindicaciones 1 o 2 en el que la base es una o más bases inorgánicas

4. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 3 en el que la base es bicarbonato de potasio.

5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en el que la reacción de 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona, o una sal de la misma, con (S)-3-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol está en la presencia de un solvente.

6. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 5 en el que el solvente es una mezcla de acetonitrilo y agua.

7. 8-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-oxa-1,8-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona, o una sal de la misma.

8. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que dicho agente de ciclación se selecciona de anhídrido tricloroacético, anhídrido trifluoroacético, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), EDC.HCl, y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT).