

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 200**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/60** (2006.01)

**C07D 211/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2014 PCT/EP2014/053176**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14128139**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2014 E 14705501 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 2958894**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 3-aminopiperidina enriquecida enantioméricamente**

30 Prioridad:

**20.02.2013 EP 13156030**

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

**04.08.2020**

73 Titular/es:

**REUTER CHEMISCHE APPARATENBAU E.K.  
(100.0%)  
Engesserstrasse 4b  
79108 Freiburg, DE**

72 Inventor/es:

**REUTER, KARL;  
WEDEL, TOBIAS;  
MEIER, VIKTOR;  
KANTOR, MARK;  
ANDRUSHKO, VASYL y  
STOLZ, FLORIAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 777 200 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

Procedimiento para la preparación de 3-aminopiperidina enriquecida enantioméricamente

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-aminopiperidina (de aquí en adelante denominada también APIP), especialmente de 3-aminopiperidina enriquecida enantioméricamente, y en particular del enantiómero R, (R)-3-aminopiperidina. La invención también se refiere a compuestos intermedios de dicho procedimiento enriquecidos enantioméricamente.

### Antecedentes de la invención

Tanto la (R)- como la (S)-3-aminopiperidina son elementos fundamentales para la preparación de compuestos bioactivos, tales como ligandos antagonistas de receptores en el sistema nervioso central. También se sabe que la (R)-3-aminopiperidina es un compuesto intermedio clave para la síntesis de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, tales como la alogliptina y la linagliptina, y un inhibidor de proteína cinasa.

Se han descrito en la técnica diversos enfoques para la preparación enantioselectiva de (R)-3-aminopiperidina que se basan en la ciclación de aminoácidos  $\alpha$  o sus derivados, tales como D-ornitina y ácido D-glutámico derivatizado, o en la hidrogenación de 3-aminopiperidina generalmente derivatizada, seguida de una separación enantiomérica. Estos enfoques normalmente requieren materiales de partida costosos, una gran cantidad de etapas de síntesis o catalizadores de la hidrogenación costosos que incluyen metales del grupo del platino y, por lo tanto, no son adecuados para las síntesis a escala industrial.

Alternativamente, los derivados de 3-aminopiperidina se han preparado en la técnica anterior en forma de enantiómero R o en forma de racemato, a través de una transposición de Curtius o Hofmann de derivados de ácido nipecótico (ácido piperidin-3-carboxílico) con N protegido. Ejemplos particulares de este enfoque son los siguientes:

El documento US 2001/0056090 describe la síntesis de (R)-3-benciloxicarbonilamino-1-terc-butiloxicarbonilpiperidina haciendo reaccionar un ácido (R)-nipecótico protegido con N-terc-butiloxicarbonilo, con cloroformiato de isobutilo/trietilamina y después azida sódica. La azida de acilo obtenida se somete a continuación a una transposición de Curtius que produce el isocianato correspondiente que se calienta con alcohol bencílico para proporcionar el compuesto del título.

Jean et al., Tetrahedron Letters 2001, 42, 5645-5649, describen una transposición de Curtius de hidrazida de ácido nipecótico protegida con N-bencilo en presencia de nitrito de sodio que proporciona 1-bencil-3-aminopiperidina.

El documento US 2010/0105917 describe una transposición de Hofmann de la amida de ácido (R)-nipecótico, que está protegida en N con un grupo terc-butiloxicarbonilo o un grupo benzoilo opcionalmente sustituido, a la (R)-3-aminopiperidina protegida en N correspondiente.

Las etapas adicionales para introducir y eliminar un grupo protector de N que se requieren en las rutas sintéticas de 3-aminopiperidina mencionadas anteriormente, son particularmente desventajosas para la preparación de (R)-3-aminopiperidina a escala industrial.

Además, el documento JP 2011/012032 describe métodos para la resolución enantiomérica de 3-aminopiperidina racémica o enriquecida enantioméricamente de forma insuficiente, en donde los métodos se basan en la cristalización de las sales de adición de ácido diastereómero de uno de los enantiómeros. De acuerdo con ese documento, se puede obtener (R)-3-aminopiperidina a partir del racemato cristalizándola como su sal de adición de ácido que se forma en presencia de 2 equivalentes de ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético o 2 equivalentes de N-(para-toluensulfonyl)-L-fenilalanina. Desafortunadamente, ambas opciones son insatisfactorias ya que el ácido (R)-2-metoxi-2-fenilacético es extremadamente costoso y, con respecto al último caso, prácticamente no se podía obtener una resolución con N-(para-toluensulfonyl)-L-fenilalanina, en manos de los inventores de la presente invención. Asimismo, el uso de N-(para-toluensulfonyl)-L-fenilalanina en la resolución controlada de forma dieléctrica de 3-aminopiperidina a través de la sal de adición de ácido diastereómera, como se describe por Sakurai et al., Tetrahedron Asymmetry 2012 23, 221-224, daba como resultado un rendimiento escaso o un exceso enantiomérico insuficiente.

El documento WO 2007/075630 describe la resolución quirál de 3-aminopiperidina a través de sales de adición de ácido diastereómero formadas con ácido dibenzoil-L-tartárico, ácido di(orto-tolil)-L-tartárico y N-acetil-fenilalanina. Sin embargo, todos esos ácidos quirales son inestables y conducen como máximo a una resolución modesta.

Por lo tanto, todavía existe una gran necesidad de proporcionar un procedimiento para preparar APIP, que supere los inconvenientes de la técnica anterior, en donde la APIP se obtiene como una mezcla de sus enantiómeros la cual es racémica o está enriquecida enantioméricamente con respecto a su R-enantiómero o S-enantiómero.

### Compendio de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que este objeto se consigue mediante un procedimiento para preparar 3-aminopiperidina que no requiere una protección intermedia del grupo de la amina secundaria del resto de piperidina.

Por lo tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 3-aminopiperidina que comprende las siguientes etapas:

- a) poner a disposición hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico, y
- 5 b) transformar la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la azida de piperidin-3-carbonilo haciendo reaccionar la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico con un nitrito en presencia de un ácido, y
- c) hacer reaccionar la azida de piperidin-3-carbonilo en presencia de agua y un ácido, de modo que la azida de piperidin-3-carbonilo se convierte en 3-aminopiperidina,

en donde las etapas b) y c) se realizan sin un aislamiento de la azida de piperidin-3-carbonilo.

10 La reacción en la etapa c) es una transposición de Curtius que en general implica la eliminación de nitrógeno gaseoso de una azida de acilo y una transposición al isocianato correspondiente. La hidrólisis y la descarboxilación del isocianato producen entonces la amina correspondiente. Por lo tanto, la etapa c) proporciona la 3-aminopiperidina prevista.

15 La transposición de Curtius normalmente transcurre con la conservación de la configuración en el átomo de carbono que está fijado al grupo carbonilo. Por consiguiente, la configuración en el centro quiral de la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico que se proporciona en la etapa a) del procedimiento inventivo es idéntica a la de la 3-aminopiperidina obtenida en la etapa c) del procedimiento. Como consecuencia, el procedimiento de la invención da como resultado una 3-aminopiperidina racémica, con configuración (R) o configuración (S), en caso de una piperidina racémica, una hidrazida de ácido 3-carboxílico con configuración (R) o configuración (S), respectivamente, se introduce en la etapa b) del procedimiento.

20 El procedimiento de la invención mencionado anteriormente está asociado con varias ventajas. En particular, permite la preparación de 3-aminopiperidina en una ruta sintética corta y de alto rendimiento que se puede llevar a cabo fácilmente a escala industrial.

25 En el contexto de la presente invención, un enriquecimiento enantiomérico significa que el exceso enantiomérico (ee) con respecto a un enantiómero de APIP es al menos un 50%, frecuentemente al menos un 60%, en particular al menos un 70% o al menos un 80%. Realizaciones particulares se refieren a una APIP enriquecida enantioméricamente con un exceso enantiomérico (ee) con respecto a un enantiómero de APIP que es un 70% o más, en particular un 80% o más o incluso un 90% de ee o más elevado tal como > 95% de ee o > 98% de ee.

30 El (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato-monohidrato cristalino se puede obtener usando el procedimiento de la invención. El enriquecimiento enantiomérico del enantiómero R es preferiblemente de al menos 85:15 (ee = 70%), en particular de al menos 90:10 (ee = 80%) o de al menos 95:5 (ee = 90%).

Además, el (S)-3-aminopiperidin-diclorhidrato-monohidrato cristalino se puede obtener usando el procedimiento de la invención. El enriquecimiento enantiomérico del enantiómero S es preferiblemente de al menos 85:15 (ee = 70%), en particular de al menos 90:10 (ee = 80%) o de al menos 95:5 (ee = 90%).

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico no racémica, que está enriquecida enantioméricamente con respecto a su enantiómero R o con respecto a su enantiómero S, y a las sales de adición de ácido e hidratos de la misma. El enriquecimiento enantiomérico es preferiblemente de al menos 85:15 (ee = 70%), en particular de al menos 90:10 (ee = 80%) o de al menos 95:5 (ee = 90%).

40 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una azida de piperidin-3-carbonilo, en particular a una azida de piperidin-3-carbonilo no racémica, que se enriquece enantioméricamente con respecto a su enantiómero R o con respecto a su enantiómero S. El enriquecimiento enantiomérico es preferiblemente de al menos 85:15 (ee = 70%), en particular de al menos 90:10 (ee = 80%) o de al menos 95:5 (ee = 90%).

### Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, los términos usados genéricamente se definen del modo siguiente:

45 El término "halógeno" tal y como se usa en el presente documento, incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, con especial preferencia cloro.

El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>" tal y como se usa en el presente documento, incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 8, en particular 1 o 4 átomos de carbono (= alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1,1-dimetiletilo (= terc-butilo), n-pentilo, n-hexilo y n-octilo.

50 El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" tal y como se usa en el presente documento, incluye radicales alcoxi lineales o ramificados preferiblemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono (= alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y 1,1-dimetiletiloxi.

El término "fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" tal y como se usa en el presente documento, incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, tal como bencilo.

5 El procedimiento de la invención para preparar 3-aminopiperidina, también denominado en este documento procedimiento A, comprende las siguientes etapas:

a) poner a disposición una hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de ácido piperidin-3-carboxílico (ácido nipecótico), tal como un haluro de ácido nipecótico o un éster alquílico o éster bencílico de ácido nipecótico, con hidrazina, y

10 b) transformar una hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la azida de piperidin-3-carbonilo haciendo reaccionar la hidrazida con un nitrito, por ejemplo, un compuesto de nitrito inorgánico u orgánico, en presencia de un ácido, y

c) hacer reaccionar una azida de piperidin-3-carbonilo en presencia de agua y un ácido, por lo que una azida de piperidin-3-carbonilo se convierte en 3-aminopiperidina mediante una transposición de Curtius y una hidrólisis posterior,

15 en donde las etapas b) y c) se realizan sin un aislamiento de la azida de piperidin-3-carbonilo.

El procedimiento A es adecuado para proporcionar APIP que es una mezcla racémica de ambos enantiómeros o está enriquecida con respecto al enantiómero R o S. El procedimiento A es especialmente útil para generar APIP enriquecida enantioméricamente, tal como en particular APIP que está enriquecida con respecto al enantiómero R o al enantiómero S. Preferiblemente, para obtener APIP en forma enriquecida enantioméricamente, o bien un derivado de ácido nipecótico enriquecido enantioméricamente, tal como el éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o éster bencílico de ácido (R)-nipecótico o el éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o éster bencílico de ácido (S)-nipecótico, en particular el éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente el éster etílico de ácido (R)-nipecótico o (S)-nipecótico, se convierte en la etapa a) en una hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico o, como alternativa, la 3-aminopiperidina obtenida en la etapa c) del procedimiento A se somete a un procedimiento de enriquecimiento enantiomérico.

25 Las reacciones de la invención tal y como se describen más adelante, se realizan en recipientes de reacción habituales para reacciones de ese tipo, llevándose a cabo la reacción de manera continua, semicontinua o discontinua. En general, las reacciones particulares se llevarán a cabo a presión atmosférica. Sin embargo, las reacciones también se pueden llevar a cabo a presión reducida o elevada.

30 El suministro de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la etapa a) del procedimiento A de la invención se puede lograr mediante cualquier método conocido en la técnica para preparar hidrazidas de ácido carboxílico. Sin embargo, preferiblemente, dicho suministro se efectúa haciendo reaccionar un haluro de ácido piperidin-3-carboxílico, tal como el bromuro de ácido o cloruro de ácido y en particular el cloruro de ácido, o un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o éster bencílico de ácido piperidin-3-carboxílico con hidrazina.

35 En el procedimiento A de acuerdo con la invención, se entiende que hidrazina significa el reactante hidrazina, ya sea como líquido anhidro, como hidrato de hidrazina que comprende aproximadamente una molécula de agua por una molécula de hidrazina (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O) o como una solución, en particular una solución acuosa, preferiblemente que tiene un contenido en agua del 35 al 70% (p/p). Además, hidrazina también se puede entender que significa el reactante hidrazina como una sal de hidrazina, tal como por ejemplo acetato de hidrazina, monoclóhidrato de hidrazina, diclorhidrato de hidrazina, hemisulfato de hidrazina, sulfato de hidrazina. Se da preferencia al uso del hidrato de hidrazina.

40 De acuerdo con una realización preferida, la etapa a) del procedimiento A se lleva a cabo mediante la reacción de un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o éster bencílico (también denominado en este documento AEPC), en particular un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido piperidin-3-carboxílico, especialmente el éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico, con hidrazina, preferiblemente en forma de su hidrato. AEPC se puede emplear en forma de una mezcla racémica o en forma de una mezcla no racémica, tal como en particular una mezcla que está enriquecida enantioméricamente con respecto al enantiómero R de AEPC o una mezcla que está enriquecida enantioméricamente con respecto al enantiómero S de AEPC.

45 La reacción se puede llevar a cabo con o sin un disolvente explícito. Los disolventes adecuados en esta memoria son agua, disolventes orgánicos polares que son inertes bajo las condiciones de reacción dadas, o una mezcla de un disolvente orgánico polar de ese tipo con agua. Los disolventes orgánicos polares apropiados en este contexto son, por ejemplo, alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol, éteres, por ejemplo, éteres alifáticos C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de oxígeno y éteres alicíclicos C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, tales como éter dimetilico de etilenglicol, éter dimetilico de dietilenglicol, éter dimetilico de trietilenglicol, éter dietílico, tetrahydrofurano y 1,4-dioxano, y mezclas de los mismos. La reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de disolventes bifásicos que comprende una fase acuosa y un disolvente aromático tal como, por ejemplo, tolueno o xileno. Preferiblemente, sin embargo, la reacción se lleva a cabo en ausencia de cualquier disolvente explícito o en una mezcla de disolventes bifásicos que comprende tolueno o xileno.

La reacción mencionada anteriormente de un éster alquílico o bencílico de ácido piperidin-3-carboxílico con hidrazina se realiza normalmente a una temperatura en el intervalo de 20 a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 30 a 110°C, en particular en el intervalo de 40 a 90°C y específicamente en el intervalo de 50 a 80°C.

5 En relación con el éster alquílico o bencílico de ácido piperidin-3-carboxílico, la hidrazina se usa preferiblemente al menos en cantidades equimolares y más preferiblemente en cantidades de 1 a 2,0 moles por 1 mol del éster. En caso de que la reacción se lleve a cabo en ausencia de cualquier disolvente explícito, la hidrazina se usa en particular en cantidades de 1 a 1,2 moles por 1 mol del éster y específicamente en cantidades de 1,05 a 1,15 moles por 1 mol del éster. En caso de que la reacción se lleve a cabo en una mezcla de disolvente bifásico, la hidrazina se usa en particular en cantidades de 1,3 a 1,8 moles por 1 mol del éster y específicamente en cantidades de 1,4 a 1,6 moles por 1 mol del éster.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se prepara haciendo reaccionar una solución de éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico en tolueno o xileno con 1,4 a 1,6 equivalentes molares de hidrato de hidrazina a una temperatura de 50 a 80°C.

15 La mezcla de reacción obtenida en la etapa a) del procedimiento A se puede someter a un procedimiento de tratamiento final o se puede introducir directamente en una etapa de síntesis a continuación sin ningún tratamiento final previo o después de la eliminación del disolvente orgánico, si está presente, y de un exceso restante de hidrazina que se puede incluir en la mezcla.

El tratamiento final de la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) del procedimiento A y el aislamiento de la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se pueden efectuar de una manera habitual. Preferiblemente, la mezcla de reacción se diluye inicialmente con agua o una solución acuosa de un disolvente orgánico polar, y en particular con agua. La hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico puede cristalizar a continuación en la dilución en forma de su sal de adición mediante la adición de un ácido que se selecciona preferiblemente a partir de ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, en particular ácido clorhídrico concentrado. El ácido se añade preferiblemente de forma lenta a la dilución después de que se ha enfriado, generalmente hasta una temperatura en el intervalo de 0 a 50°C, preferiblemente de 10 a 30°C y en particular de 15 a 25°C, por ejemplo, a temperatura ambiente. El ácido clorhídrico concentrado generalmente se añade en cantidades de aproximadamente 1 equivalente molar, tales como 0,9 a 1,2 y en particular 0,95 a 1,1 equivalentes molares, o de aproximadamente 2 equivalentes molares, tales como 1,8 a 2,4 y en particular 1,9 a 2,2 equivalentes molares, basándose en cada caso en la cantidad empleada de éster alquílico de ácido piperidin-3-carboxílico. Dependiendo de si se añade o bien aproximadamente 1 equivalente molar o aproximadamente 2 equivalentes molares de ácido clorhídrico, la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se puede aislar en su forma monoclóhidrato o en su forma diclorhidrato. Una vez completada la cristalización, los cristales obtenidos de la sal de adición, se aíslan por filtración. Los cristales aislados generalmente se lavan con agua fría y opcionalmente después con un disolvente orgánico polar, tal como un alcohol, por ejemplo, isopropanol y opcionalmente posteriormente con un disolvente orgánico no polar, tal como un disolvente hidrocarbonado, por ejemplo, pentano, hexano o ciclohexano. Normalmente, se pueden obtener cantidades adicionales de la sal de adición a partir de las aguas madres mediante una evaporación del disolvente y recristalización en agua u otro disolvente adecuado o una mezcla de disolventes.

La hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se aísla preferiblemente en forma de su sal de adición de monoclóhidrato, que se obtiene mediante la adición de aproximadamente 1 equivalente molar de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción diluida, como se ha descrito anteriormente.

Preferiblemente, la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) del procedimiento A se introduce directamente en una etapa de síntesis posterior, sin ninguna medida de tratamiento previo o una eliminación posterior del disolvente orgánico, si está presente, y de un exceso restante de hidrazina que se puede incluir en la mezcla. De acuerdo con una realización particularmente preferida de la invención, la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) se introduce en una etapa de síntesis posterior después de eliminar de la mezcla el disolvente orgánico, si está presente, y un exceso restante de hidrazina. Un exceso de hidrazina se elimina normalmente mediante destilación azeotrópica.

De acuerdo con una realización de la invención, la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se proporciona en la etapa a) como una mezcla racémica de sus enantiómeros, incluidas las sales de adición de ácido y los hidratos de la misma. Una mezcla racémica de ese tipo se prepara preferiblemente haciendo reaccionar un AEPC racémico, en particular éster etílico racémico de ácido piperidin-3-carboxílico, con hidrazina y en particular con hidrato de hidrazina.

De acuerdo con una realización particular de la invención, la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se proporciona en la etapa a) como una mezcla no racémica de sus enantiómeros, en donde la mezcla se enriquece enantioméricamente con respecto a uno de sus enantiómeros, en particular con respecto a su enantiómero R. Dicha mezcla no racémica de los enantiómeros de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico también se denomina en este documento hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico enriquecida enantioméricamente. En este contexto, un enriquecimiento enantiomérico significa que el exceso enantiomérico (ee) con respecto a un enantiómero de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la mezcla no racémica, es de al menos un 50%, frecuentemente al menos un 60%, en particular al menos un 70% o al menos un 80%. Las realizaciones preferidas de la invención se refieren a mezclas no ra-

cémicas enriquecidas enantioméricamente de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico, en donde el exceso enantiomérico (ee) con respecto a un enantiómero de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la sal de adición de ácido, es 90% de ee o superior, tal como > 95% de ee o > 98% de ee.

5 Una realización particular de la invención se refiere a una hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico, que está enriquecida enantioméricamente con respecto a uno de sus enantiómeros, en particular con respecto a su enantiómero R o una sal de adición de ácido de la misma, tal como un sulfato, hidrogenosulfato, clorhidrato o bromhidrato, o un hidrato de la misma.

10 Dicha hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico enriquecida enantioméricamente se prepara preferiblemente en la etapa a) haciendo reaccionar AEPC, en particular un éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico, que está enriquecido enantioméricamente con respecto a uno de sus enantiómeros, en particular su enantiómero R, con hidrazina y en particular con hidrato de hidrazina.

15 El AEPC enriquecido enantioméricamente, a su vez, se puede obtener por cualquier método conocido en la técnica para este fin o uno similar, por ejemplo mediante una síntesis asimétrica, mediante una síntesis que comienza a partir de un precursor quiral, tal como ácido piperidin-3-carboxílico enriquecido enantioméricamente, o mediante un enriquecimiento enantiomérico de una mezcla de enantiómeros de AEPC.

20 El enriquecimiento enantiomérico de AEPC se puede lograr mediante métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía quiral o mediante una separación de los diastereómeros que se pueden generar derivatizando AEPC con un agente de resolución quiral. Los agentes de resolución quirales preferidos en este contexto son ácidos quirales capaces de formar sales de adición de ácido diastereómero que se pueden enriquecer con respecto a un enantiómero del éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o éster bencílico de ácido piperidin-3-carboxílico, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada.

25 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la etapa a) del procedimiento A comprende someter un AEPC racémico, en particular el éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico racémico, a un enriquecimiento enantiomérico mediante cristalización fraccionada de una sal de adición de ácido de AEPC con un ácido quiral. Sin embargo, también es posible de esta manera enriquecer mezclas no racémicas de los enantiómeros de AEPC. Este enriquecimiento enantiomérico se puede usar para enriquecer el enantiómero R o el enantiómero S del AEPC, y se usa preferiblemente para enriquecer el enantiómero R. Los ácidos quirales preferidos a este respecto o los conocidos en la técnica, tales como el ácido tartárico, como se describe por ejemplo en los documentos US5220016 y en WO 00/56730, o el ácido mandélico o el ácido dibenzoil tartárico como se describe en el documento EP1341762, o éteres de ácido 2-hidroxiopropiónico como se describen en el documento US6340762. El enriquecimiento enantiomérico del enantiómero R de AEPC se logra preferiblemente mediante una cristalización de la sal de adición de ácido de AEPC con uno de los siguientes ácidos: ácido L(+) tartárico o ácido D-mandélico. El enriquecimiento enantiomérico del enantiómero S de AEPC se consigue preferiblemente mediante una cristalización de la sal de adición de ácido de AEPC con uno de los siguientes ácidos: ácido D(-) tartárico o ácido L-mandélico.

35 Como se ha descrito anteriormente, la cristalización fraccionada de AEPC con un ácido quiral da como resultado cristales de sales de adición de ácido de AEPC que se enriquecen enantioméricamente con respecto a (R)-AEPC o (S)-AEPC. Por lo tanto, las aguas madres obtenidas en dichas cristalizaciones se agotan con respecto a ese enantiómero respectivo de AEPC y, por lo tanto, contienen un exceso del enantiómero opuesto de AEPC. Por ejemplo, las aguas madres obtenidas a partir de la cristalización de sales de adición de ácido (R)-AEPC se enriquecen con respecto a (S)-AEPC. Para evitar una pérdida de rendimiento, el APEC de dichas aguas madres puede estar sujeto a una racemización. De esta manera, después de la racemización, se puede preparar una cantidad adicional del enantiómero deseado de APEC, tal como (R)-AEPC, mediante enriquecimiento enantiomérico, por ejemplo, de acuerdo con los métodos que implican la cristalización fraccionada mencionada anteriormente. Una racemización de AEPC no racémico se logra generalmente tratando AEPC con una base de acuerdo con procedimientos conocidos que se describen, por ejemplo, en el documento WO02/068391. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, un tratamiento con cantidades catalíticas de etoxilato de sodio como base.

50 Las sales de adición de ácido de AEPC con un ácido quiral obtenido por los métodos para el enriquecimiento enantiomérico de la realización anterior, se pueden transformar en la base libre, es decir, AEPC libre, de acuerdo con técnicas bien conocidas. Normalmente, para preparar la base libre, la sal de adición de ácido de AEPC se trata con una base acuosa diluida, tal como una solución acuosa de un carbonato de metal alcalino, hidrogenocarbonato de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio o hidróxido de potasio, o con una resina básica de intercambio iónico. La base libre se puede extraer de la mezcla obtenida de este modo mediante un método adecuado, tal como una extracción con un disolvente orgánico. La adición de una base se realiza preferiblemente con enfriamiento. Se prefiere además usar una solución acuosa concentrada de una base.

55 En la etapa b) del procedimiento A, la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico obtenida en la etapa a) se convierte en azida de piperidin-3-carbonilo. La reacción se lleva a cabo poniendo en contacto la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico con un nitrito en condiciones ácidas, generalmente en un disolvente, usando condiciones de reacción adecuadas. La hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se puede usar como su base libre o como una sal de adi-

ción de ácido de la misma o un hidrato de la misma, en particular como la base libre o como la sal de adición de ácido de la misma, con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido bromhídrico

5 La hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se emplea normalmente en la etapa b) tal cual, es decir, como la base libre, o como su sal de adición de ácido, en particular como su monoclorhidrato o como su diclorhidrato, y se emplea preferiblemente como la base libre.

10 En el procedimiento A de acuerdo con la invención, por nitrito se entiende tanto nitritos inorgánicos como orgánicos, incluyendo ácido nitroso, una de sus sales y nitrito orgánico o una mezcla de los mismos. Las sales adecuadas de ácido nitroso son en particular sus sales de metal alcalino, por ejemplo, nitrito de sodio, nitrito de potasio o nitrito de litio, y sus sales de metales alcalinotérreos, tales como nitrito de calcio o nitrito de bario. Las sales preferidas en esta memoria son sales de metales alcalinos, en particular nitrito de sodio y nitrito de potasio. La expresión "nitrito orgánico" en este contexto, significa un nitrito de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada, tal como nitrito de metilo, nitrito de etilo, nitrito de n-propilo, nitrito de isopropilo, nitrito de n-butilo, nitrito de isobutilo, nitrito de terc-butilo, nitrito de n-pentilo, nitrito de isopentilo (nitrito de isoamilo), nitrito de neopentilo (nitrito de 2,2-dimetilpropilo), nitrito de n-hexilo y nitrito de 2-etilhexilo, un nitrito de cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, tal como nitrito de ciclohexilo, un nitrito de fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tal como nitrito de bencilo, o una mezcla de los mismos. Los nitritos orgánicos preferidos para usar en el procedimiento A, son nitrito de n-butilo, nitrito de isobutilo, nitrito de terc-butilo, nitrito de n-pentilo, nitrito de isopentilo y mezclas de los mismos, y se da preferencia particular al nitrito de terc-butilo, nitrito de isopentilo y una mezcla de los mismos.

20 De acuerdo con una realización especial de la invención, el nitrito usado en el procedimiento A es nitrito de isopentilo, nitrito de butilo o nitrito de sodio y en particular nitrito de isopentilo o nitrito de butilo.

El nitrito se usa en la conversión de la etapa b) en una cantidad de usualmente de 1 a 2 equivalentes molares, preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes molares y en particular de 1,05 a 1,4 equivalentes molares, basándose en la cantidad de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico utilizada.

25 Normalmente, la conversión de la etapa b) se lleva a cabo en presencia de 1 a 4 equivalentes molares, preferiblemente de 1,2 a 3 equivalentes molares, más preferiblemente de 1,5 a 2,5 equivalentes molares y en particular de 1,7 a 2,3 equivalentes molares de un ácido, basándose en la cantidad de hidrazida del ácido piperidin-3-carboxílico utilizada.

30 La cantidad de ácido que se va a añadir a la mezcla de reacción depende de las formas en que se emplea el nitrito y la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la conversión de la etapa b). Por ejemplo, si se emplea nitrito como ácido nitroso, generalmente es aconsejable reducir la cantidad de ácido que se va a añadir por el número correspondiente de equivalentes molares. Del mismo modo, si se emplea hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico como su sal de adición de ácido, por ejemplo, como su monoclorhidrato o diclorhidrato, la cantidad de ácido que se va a añadir se debe reducir correspondientemente. Por lo tanto, si se usa el diclorhidrato de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la etapa b), generalmente no se requiere un ácido adicional.

35 Los ácidos adecuados son en particular ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos o ácidos arilsulfónicos. En esta memoria se da preferencia al ácido clorhídrico.

40 Los disolventes que son adecuados para la reacción en la etapa b) incluyen agua y disolventes orgánicos polares y mezclas de los mismos. Ejemplos de disolventes orgánicos polares adecuados son en particular alcoholes, tales como alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol o n-pentanol, ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tales como ácido acético o ácido propiónico, lactonas de 5 y 6 miembros, tales como  $\gamma$ -butirolactona, polioles y polieteroles, tales como etilenglicol, propilenglicol, glicerol, dimetoxietano, etilendiglicol o etilenglicolmonometiléter. Los disolventes orgánicos polares preferidos en esta memoria son alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular isopropanol, y ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en particular ácido acético. Los disolventes preferidos para usar en la etapa b) del procedimiento inventivo A son agua y mezclas de agua con alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tales como isopropanol, o con ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tales como ácido acético. Se da preferencia particular al agua.

La cantidad total de disolvente utilizada en la etapa b) del procedimiento A de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 100 a 1000 g, preferiblemente en el intervalo de 250 a 800 g y, en particular, en el intervalo de 350 a 700 g, basándose en 1 mol de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico.

50 La hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico y el nitrito en principio se pueden poner en contacto entre sí en cualquier secuencia deseada. Por ejemplo, la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico, si es apropiado, disuelta en un disolvente o en forma dispersa, se puede cargar inicialmente y mezclar por adición con el nitrito o, por el contrario, el nitrito, si es apropiado, disuelto en un disolvente o en forma dispersa, se puede cargar inicialmente y mezclar por adición con la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico. Alternativamente, estos dos componentes también se pueden añadir simultáneamente al recipiente de reacción. Si es necesario, se puede añadir un ácido al recipiente antes o después de la adición de la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico o bien junto con la misma.

Se ha encontrado que es apropiado cargar inicialmente el recipiente de reacción con hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico (en forma de su base libre o en forma de una sal de adición de ácido de la misma o un hidrato de la misma), preferiblemente disuelta o dispersada al menos en parte del disolvente, y luego añadir el ácido, si es necesario, mientras se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente -10 a 10°C y preferiblemente de aproximadamente -5 a 5°C. Posteriormente, el nitrito se añade normalmente de forma continua o escalonada a una temperatura de aproximadamente -25 a 5°C y preferiblemente de aproximadamente -18 a 0°C, dependiendo de las condiciones de reacción del caso individual. Después de completar la adición del nitrito, se permite que la mezcla de reacción se caliente a una temperatura de -5 a 5°C, preferiblemente de -3 a 3°C, y se agita durante aproximadamente 10 minutos a 4 horas y preferiblemente durante aproximadamente 20 minutos a 2 horas.

El tratamiento final de la mezcla de reacción obtenida a partir de la conversión en la etapa b), si se desea, se puede efectuar de una manera habitual, por ejemplo, eliminando el disolvente, por ejemplo, a presión reducida. Sin embargo, preferiblemente, el producto de reacción obtenido a partir de la conversión en la etapa b) se somete, sin tratamiento final previo, a la conversión en la etapa c) del procedimiento A de acuerdo con la invención. Para este fin, la mezcla de reacción obtenida después de completar la conversión en la etapa b) se introduce normalmente de forma directa para la conversión en la etapa c).

Sin embargo, las etapas b) y c) del procedimiento A se realizan sin un aislamiento intermedio de la azida de piperidin-3-carbonilo.

En la etapa c) del procedimiento A, la azida de piperidin-3-carbonilo obtenida en la etapa b) se convierte en 3-aminopiperidina (APIP). La reacción se lleva a cabo generalmente calentando la azida de piperidin-3-carbonilo en un disolvente I en condiciones hidrolíticas.

En general, se ha encontrado que es ventajoso proporcionar inicialmente una solución o una dispersión de azida de piperidin-3-carbonilo en un disolvente I que se selecciona a partir de los disolventes que se han mencionado anteriormente como adecuados, para la conversión en la etapa b) y en particular a partir de los que se han mencionado ahí como preferidos. La azida de piperidin-3-carbonilo generalmente se disuelve o dispersa en 100 a 1000 g, preferiblemente en 250 a 800 g y, en particular, en 350 a 700 g del disolvente I, basándose en 1 mol de azida de piperidin-3-carbonilo.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, dicha solución o dispersión de azida de piperidin-3-carbonilo se proporciona en forma de la mezcla de reacción obtenida después de la conversión en la etapa b) del procedimiento A, es decir, después de completar la reacción en la etapa b), la mezcla de reacción se usa como dicha solución o dispersión inicial de azida de piperidin-3-carbonilo en la etapa c).

Normalmente, la solución o dispersión proporcionada inicialmente de azida de piperidin-3-carbonilo se añade luego de forma continua, por etapas o en una porción, y preferiblemente de forma continua o por etapas, a un disolvente II que tiene una temperatura en el intervalo de 50 a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 70 a 120°C y en particular en el intervalo de 75 a 100°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente esa temperatura durante un período de 2 minutos a 4 horas, preferiblemente de 5 minutos a 2 horas y en particular de 8 minutos a 1,5 horas, y luego se enfría a aproximadamente hasta la temperatura ambiente.

Los disolventes II adecuados son los que se han mencionado anteriormente como adecuados para la conversión en la etapa b). Sin embargo, se da preferencia particular al agua como disolvente II.

El tratamiento final de la mezcla de reacción obtenida en la etapa c) del procedimiento A y el aislamiento de APIP se pueden realizar mediante métodos habituales en la técnica, tales como una eliminación del disolvente, por ejemplo, a presión reducida, una extracción de una solución acuosa de APIP con un disolvente orgánico no miscible en agua, una precipitación, por ejemplo, cristalización de 3-aminopiperidina como su monoclóhidrato o diclorhidrato, o una combinación de estas medidas. Alternativamente, la mezcla de reacción obtenida a partir de la conversión en la etapa c), se puede someter, sin ninguna etapa de tratamiento final previo, a un procedimiento para el enriquecimiento enantiomérico de APIP, y en particular uno que se basa en la cristalización fraccionada de APIP en forma de su sal de adición con un ácido quirál.

Preferiblemente, para el tratamiento final, después de la adición de 0,5 a 2,5 equivalentes molares, y en particular de 0,8 a 2,0 equivalentes molares, de ácido clorhídrico, basándose en la cantidad de azida de piperidin-3-carbonilo utilizada, la mezcla de reacción se concentra mediante una eliminación de al menos una porción principal del disolvente. Opcionalmente, el material restante se puede recoger en agua, concentrar, recoger en un disolvente orgánico apropiado, tal como en particular isopropanol, y concentrar nuevamente. El residuo resultante se disuelve, preferiblemente mediante calentamiento, en una cantidad relativamente pequeña de un disolvente orgánico polar, tal como en particular metanol. A la solución obtenida, después de enfriarla a aproximadamente la temperatura ambiente, se añade gradualmente un disolvente orgánico menos polar, como en particular acetona o isopropanol, en cantidades de aproximadamente 30 a 300% en peso, en relación con la cantidad del disolvente orgánico polar mencionado anteriormente. En caso de que se haya sintetizado una APIP enriquecida enantioméricamente antes de la adición de dicho disolvente menos polar, la solución se puede sembrar opcionalmente con el correspondiente clorhidrato cristalino. El precipitado obtenido de este modo se seca opcionalmente mediante una destilación azeotrópica a presión reducida después de añadir, por ejemplo, isopropanol o una mezcla de isopropanol con metanol, y a la suspensión

resultante se añade el disolvente polar mencionado anteriormente, tal como metanol, opcionalmente mediante calentamiento, y a continuación el disolvente menos polar mencionado anteriormente, tal como acetona o isopropanol, se añade nuevamente de forma gradual. El producto obtenido después de la primera o la segunda etapa de precipitación es una de las sales clorhidrato de APIP, como el monoclóhidrato, el diclorhidrato o el diclorhidrato monohidrato.

- 5 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la 3-aminopiperidina se aísla a partir de la etapa c) como su diclorhidrato o diclorhidrato monohidrato.

De acuerdo con una realización particular preferida de la invención, la 3-aminopiperidina, si se obtiene como su enantiómero R o S en forma enriquecida, se aísla a partir de la etapa c) como su diclorhidrato o como su diclorhidrato monohidrato.

- 10 En caso de que la APIP obtenida en la etapa c) del procedimiento A de acuerdo con la invención sea racémica o con una pureza enantiomérica insuficiente, se puede someter a un enriquecimiento enantiomérico, en particular mediante cristalización fraccionada de APIP en forma de su sal de adición de ácido con un ácido quiral.

- 15 Como se ha descrito anteriormente, el (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato cristalino así como el (S)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato se pueden obtener usando el procedimiento de la invención. En contraste con el diclorhidrato de APIP anhidro conocido, se ha encontrado sorprendentemente que el diclorhidrato monohidrato de (R)-APIP así como de (S)-APIP, y en particular el diclorhidrato monohidrato de (R)-APIP, son compuestos altamente cristalinos que se pueden purificar de forma adicional más fácilmente, por ejemplo, mediante una cristalización, para mejorar tanto su pureza química como enantiomérica. El diclorhidrato monohidrato de (R)-APIP y de (S)-APIP cristaliza en cristales muy grandes, generalmente > 0,5 mm, (con frecuencia un tamaño de aproximadamente 1-2 mm) que se pueden filtrar fácilmente, tienen una tendencia muy baja a una retención de las aguas madres y una mayor estabilidad y, por lo tanto, presentan mejores propiedades de almacenamiento y manipulación que en comparación con el diclorhidrato anhidro de (S)-APIP o (R)-APIP (en lo sucesivo, también denominado diclorhidrato anhidro de (S)-APIP o (R)-APIP).

- 20 Tanto el (R)- como el (S)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato comprenden aproximadamente 2 moles, por ejemplo, 1,90 a 2,10 moles y en particular 1,95 a 2,05 moles, de clorhidrato y aproximadamente 1 mol, por ejemplo, 0,9 a 1,1 moles y en particular 0,95 a 1,05 moles, de agua.

- 25 Tanto el (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato como el (S)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato se caracterizan por un diagrama de difracción de rayos X en polvo, que, a 22°C y empleando una radiación de Cu-K $\alpha$ , muestra al menos 5, en particular al menos 7, más en particular al menos 9 o al menos 11, y especialmente todas las siguientes reflexiones, indicadas como valores 2 $\theta$ : 11,0  $\pm$  0,2°, 16,4  $\pm$  0,2°, 17,0  $\pm$  0,2°, 20,9  $\pm$  0,2°, 24,5  $\pm$  0,2°, 25,3  $\pm$  0,2°, 25,9  $\pm$  0,2°, 26,7  $\pm$  0,2°, 27,3  $\pm$  0,2°, 28,4  $\pm$  0,2°, 29,3  $\pm$  0,2°, 30,0  $\pm$  0,2°, 30,7  $\pm$  0,2°, 31,0  $\pm$  0,2° y 31,8  $\pm$  0,2°. Frecuentemente se observará al menos una de las siguientes reflexiones, en particular 1, 2 o 3 de las siguientes reflexiones: 17,0  $\pm$  0,2°, 20,9  $\pm$  0,2°, 24,5  $\pm$  0,2°, opcionalmente junto con 3 o más de las otras reflexiones.

- 30 En contraste con esto, el (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato anhidro conocido y al igual que el (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato anhidro, se caracterizan por un diagrama de difracción de rayos X en polvo, que a 22°C y usando una radiación de Cu-K $\alpha$ , muestra las siguientes reflexiones, indicadas como valores 2 $\theta$ : 9,0  $\pm$  0,2°, 15,8  $\pm$  0,2°, 17,9  $\pm$  0,2°, 19,7  $\pm$  0,2°, 21,7  $\pm$  0,2°, 23,1  $\pm$  0,2°, 24,4  $\pm$  0,2°, 25,3  $\pm$  0,2°, 28,9  $\pm$  0,2° y 30,7  $\pm$  0,2°.

El (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato muestra una rotación específica de > - 1,5 en particular -1,7 (20°C, concentración C = 10 en H<sub>2</sub>O y 589 nm), ee >98% (HPLC).

- 40 Se determinó que el contenido de agua en el (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato era del 9% (valoración de Karl-Fischer). Eso corresponde a 1 mol de agua por mol de APIP.

En los espectros NIR (espectros de infrarrojo cercano) del (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato están presentes las señales típicas de un hidrato, en particular una banda fuerte en 5070 cm<sup>-1</sup> (véase la Figura 1).

- 45 El punto de fusión del (R)-3-aminopiperidin-diclorhidrato monohidrato es de 204-207°C. Este es casi idéntico al del diclorhidrato de (R)-3-aminopiperidina anhidro ya que el agua se elimina durante el calentamiento.

- 50 Los expertos en la materia apreciarán que la invención descrita en el presente documento es susceptible de variaciones y modificaciones distintas de las que se han descrito específicamente. La invención incluye todas esas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todas las etapas, características, formulaciones y compuestos referidos o indicados en la memoria descriptiva, de forma individual o colectivamente y cualquiera y todas las combinaciones o dos o más de las etapas o características.

Los siguientes ejemplos servirán como una ilustración adicional de la invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del diclorhidrato monohidrato de (R)-aminopiperidina obtenido a partir del ejemplo 5.

La Figura 2 muestra el espectro NIR del diclorhidrato monohidrato de (R)-aminopiperidina obtenido a partir del ejemplo 5.

La Figura 3 muestra el espectro IR del diclorhidrato monohidrato de (R)-aminopiperidina obtenido a partir del ejemplo 5.

- 5 La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del anhidrato de diclorhidrato de (R)-aminopiperidina obtenido a partir del ejemplo 5.

#### Abreviaturas

rac-APIP: 3-aminopiperidina racémica

(R)-APIP: (R)-3-aminopiperidina

- 10 (S)-APIP: (S)-3-aminopiperidina

S/R: relación enantiomérica de (S)-APIP/(R)-APIP

TBME: éter terc-butilmetílico

MeOH: metanol

MEK: metil etil cetona (2-butanona)

- 15 t.a.: temperatura ambiente (22°C)

conc.: concentrado

Analítica:

- 20 La relación enantiomérica de S/R se midió mediante HPLC quiral después de una derivatización con cloruro de ácido de mosher en una columna Chiralpak AD 250/4,6/10 con hexano/isopropanol 90:10 como eluyente. La longitud de onda de la detección era 220 nm. Los tiempos de retención eran:  $R_t$ (R-APIP) = 8 min y  $R_t$ (S-APIP) = 14 min, respectivamente.

Las mediciones de los patrones de difracción de rayos X en polvo se realizaron a temperatura ambiente (22°C) en un difractor de polvo STOE STADI P usando una radiación Cu-K $\alpha_1$  (1,540598 Å) en geometría Debye Scheerrer. Las muestras estaban contenidas en capilares que tenían un diámetro interno de aproximadamente 0,3 mm.

- 25 Ejemplo 1: Preparación de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico (hidrazida de ácido nipecótico)

Se agitaron durante la noche 157 g de nipecotato de etilo racémico y 53 g de hidrato de hidrazina a 80°C. La solución se enfrió a t.a. y se diluyó gradualmente con 280 g de TBME. La suspensión resultante se agitó durante una hora. La hidrazida de ácido nipecótico racémico (123 g) se aisló mediante filtración con succión y secando a 50°C como un sólido cristalino blanco. Punto de fusión: 111°C.

- 30 Ejemplo 2: Preparación de monoclóhidrato de hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico (hidrazida de ácido nipecótico)

- 35 Se agitaron durante la noche a 80°C, 157 g de nipecotato de etilo racémico (pureza técnica, 1,0 mol) y 55,1 g de hidrato de hidrazina (1,1 mmol). La solución se diluyó con 100 g de agua destilada y se enfrió a t.a. A continuación se añadieron lentamente 99 g de ácido clorhídrico conc. (1,0 mol) y la suspensión se agitó durante la noche. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con agua fría (2 x 10 ml), isopropanol (2 x 10 ml) y pentano (50 ml) para proporcionar 119 g de monoclóhidrato de hidrazida de ácido nipecótico racémico. Se pueden obtener 25,4 g adicionales a partir de las aguas madres mediante evaporación y recristalización en agua. Por lo tanto, se aisló un total de 144 g de monoclóhidrato de hidrazida de ácido nipecótico racémico puro (80%).

Punto de fusión: 127°C

- 40 Ejemplo 3: Preparación de diclorhidrato de (R)-APIP a partir de la sal de ácido tartárico de nipecotato de R-etilo:

- 45 A una suspensión bien agitada de 153,6 g de la sal de ácido L-tartárico de nipecotato de R-etilo en 157 g de xileno (mezcla técnica), se añadió gota a gota con enfriamiento una solución de 69,3 g de hidróxido de potasio de pureza técnica en 78 g de agua. La fase orgánica se separó; la fase acuosa se extrajo nuevamente con 50 y 40 g de xileno, respectivamente. La fase orgánica combinada se secó sobre 10 g de sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó por filtración y se añadieron 39 g de hidrato de hidrazina. La mezcla bifásica se calentó a 80°C durante 2 días con agitación vigorosa. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua y se concentró nuevamente para proporcionar 168 g de una solución al 40,6% de hidrazida de ácido R-nipecótico en agua.

A esta solución se añadieron 50 g de hielo picado. El pH se ajustó con 77 g de ácido clorhídrico conc. hasta un valor de 2,0. Se separó aproximadamente una quinta parte de esta solución, y a la parte principal de la solución se le añadió 1 ml de ácido clorhídrico conc. La diazotación se llevó a cabo a < 0°C primero con 18 g de nitrito de isopentilo, después la solución restante de diclorhidrato de ácido nipecótico, que se había dejado aparte, se añadió cuidadosamente con enfriamiento, y finalmente se añadieron 53 g de nitrito de isopentilo gota a gota a una temperatura entre - 5 a -2°C (se añadieron aproximadamente 200 g de hielo picado en porciones para mantener la mezcla fría). Posteriormente, la solución se agitó a 0°C durante una hora. La fase acuosa se separó y se vertió durante 20 minutos sobre 100 g de agua hirviendo. La ebullición continuó durante 10 minutos, se añadieron 5 g de ácido clorhídrico conc. y la solución se concentró hasta tener un volumen final de 330 g con un contenido en APIP de 66,2 g (como diclorhidrato, el rendimiento es del 76% en tres etapas) y un contenido en producto secundario de ácido nipecótico de 4,6 g. La solución se concentró hasta tener una masa espesa, que se recogió en 74 g de metanol hirviendo. Al enfriar, R-APIP x 2 HCl cristalizaba como una masa espesa. APIP x 2 HCl se aisló después de una dilución con 150 g de acetona mediante filtración. Después de secar al vacío, se obtuvieron 56,9 g de R-APIP seco x 2 HCl.

#### Ejemplo 4: Preparación de diclorhidrato de (R)-APIP con nitrito de hexilo

A 68,3 g de una solución de hidrazida de ácido R-nipecótico en agua (ensayo al 41,9%. 200 mmol) se añadieron 70 g de hielo y 46,8 g de ácido clorhídrico conc. (475 mmol, 1,95 eq que se refieren a la cantidad total de hidrazida). La solución transparente se enfrió a -10°C y se añadieron 33 g de nitrito de n-hexilo durante 30 minutos con enfriamiento (baño de hielo/sal). Se añadieron 17,1 g de una solución de hidrazida de ácido R-nipecótico en agua (ensayo al 41,9%, 50 mmol) durante 10 minutos con enfriamiento. Después, se añadieron adicionalmente 16 g de nitrito de n-hexilo durante 20 minutos con enfriamiento. La solución se agitó durante una hora a -5°C, la fase acuosa se separó y se vertió en porciones sobre 100 g de agua hirviendo (> 95°C). El valor del pH ahora es de 1,9 (medido con papel de pH). Se añadieron 5 g de ácido clorhídrico conc. y la solución se concentró hasta tener una masa espesa, que se recogió en 50 g de metanol hirviendo. Se añadió isopropanol (100 g) y la solución se concentró hasta tener una masa de aprox. 70 g. La solución se sembró y se diluyó con acetona (100 g). Se aisló R-APIP x 2 HCl (36 g, 83%) mediante filtración y secando al vacío.

#### Ejemplo 5: Preparación de diclorhidrato de (R)-APIP

A una solución de 136 kg de hidrazida de ácido (R)-nipecótico en 194 kg de agua desionizada, se añadieron 274 kg de hielo y 219 kg de ácido clorhídrico conc. La solución se enfrió a 0°C y se añadieron lentamente 50 kg de isopentilnitrito a una temperatura de -2 a +2°C. Se añadió una solución de 14,6 kg de hidrazida de ácido (R)-nipecótico en 18,4 kg de agua. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y se añadieron lentamente 117 kg de isopentilnitrito a una temperatura de -2 a +2°C. Finalmente, la solución se agitó durante 30 minutos a 0°C. Esta solución transparente se bombeó en pequeñas porciones (aproximadamente 30 l) a 400 kg de agua a 90°C. Después de completar la adición, la solución se calentó a 90°C durante 30 min. La solución se enfrió a t.a. y las fases se separaron.

A tres fases de agua combinadas obtenidas de esta manera a partir de un total de 544 kg de hidrazida de ácido (R)-nipecótico, se añadieron 200 kg de ácido clorhídrico conc. La solución se concentró hasta tener un jarabe espeso y se disolvió en metanol caliente (1300 kg). La solución se enfrió a t.a., se sembró con diclorhidrato hidrato de (R)-aminopiperidina y se diluyó gradualmente con 900 kg de acetona. Los cristales resultantes de diclorhidrato monohidrato de (R)-aminopiperidina se aislaron mediante centrifugación (601 kg en húmedo; contenido en agua: 9% (valoración de Karl-Fischer)).

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la muestra se muestra en la figura 1. Las reflexiones características se indican en la siguiente tabla como valores 2θ o como espaciados interplanarios D junto con intensidades relativas:

2θ	D [Å]	I rel [%]
11,0	8,1	20
16,4	5,4	34
17,0	5,2	73
20,9	4,2	100
24,5	3,6	92
25,3	3,5	32

## ES 2 777 200 T3

2θ	D [Å]	I rel [%]
25,9	3,4	44
26,7	3,3	48
27,3	3,3	26
28,4	3,1	42
29,3	3,0	27
30,0	3,0	31
30,7	2,9	36
31,0	2,9	53
31,8	2,8	29

El espectro NIR del diclorhidrato monohidrato de (R)-aminopiperidina se muestra en la figura 2. El espectro IR del diclorhidrato monohidrato de (R)-aminopiperidina se muestra en la figura 3.

5 A este sólido se añadió metanol (400 kg) e isopropanol (1000 kg). El disolvente se destiló a presión reducida hasta que se midió un contenido en agua <1,0%. La suspensión se diluyó primero con metanol (400 kg) y luego gradualmente con acetona (800 kg). El sólido resultante se aisló mediante centrifugación (563 kg en húmedo) y se secó a temperaturas elevadas a presión reducida, para proporcionar 522 kg de diclorhidrato de (R)-aminopiperidina químicamente pura en forma de su anhidrato con una pureza óptica de > 99ee.

10 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la muestra se muestra en la figura 4. Las reflexiones características se indican en la siguiente tabla como valores 2θ o como espaciados interplanarios D junto con intensidades relativas:

2θ	D [Å]	I rel [%]
9,0	9,8	30
15,8	5,6	27
17,9	4,9	70
19,7	4,5	75
21,7	4,1	39
23,1	3,8	64
24,4	3,6	100
25,3	3,5	78
28,9	3,1	95
30,7	2,9	49

## Ejemplo 6: Preparación de diclorhidrato de rac-APIP con nitrito de isopentilo

5 A 36 g (250 mmol) de hidrazida de ácido nipecótico racémica en 125 ml de agua, se añadieron 45 ml (500 mmol) de ácido clorhídrico conc. con enfriamiento (hielo/sal). Se añadieron 25,1 g de nitrito de isopentilo (300 mmol) durante 30 minutos a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos adicionales. La HPLC muestra una conver-

10 sión completa a la azida deseada sin dejar material de partida. La mezcla se vertió gota a gota durante 10 minutos sobre 500 ml de agua caliente (80°C). La ebullición continuó durante 60 min adicionales. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico conc. (40 ml) y la solución se concentró hasta tener una masa viscosa. Se añadió agua (100 ml) y la solución se concentró nuevamente. Se añadió alcohol isopropílico (100 ml) y la solución se concentró nuevamente. El residuo se disolvió en metanol caliente (50 ml). A la solución de metanol enfriada se le añadió acetona (100 g) gota a gota con agitación vigorosa.

15 El diclorhidrato de 3-aminopiperidina precipitado se aisló (40 g de producto húmedo) y se secó mediante destilación azeotrópica a presión reducida con dos porciones (50 ml cada una) de isopropanol. Se añadió metanol caliente y la suspensión se agitó durante la noche a t.a. La suspensión se diluyó con 70 g de acetona y el material sólido se aisló mediante filtración. Se obtuvieron 33,2 g (192 mmol, que se corresponde con un 77% de rendimiento) de diclorhidrato de 3-aminopiperidina como un polvo blanco. La pureza química (HPLC) es del 98,7% con un contenido en agua (determinado por valoración de Karl Fischer) del 0,046%.

## Ejemplo 7: Preparación de diclorhidrato de rac-APIP con ácido acético como codisolvente

20 A 5,40 g de diclorhidrato de hidrazida de ácido nipecótico racémico (25 mmol) en 10 g de agua y 2,5 g de ácido acético, se añadieron gota a gota 3,5 g de nitrito de isopentilo (30 mmol) a -15°C. La solución transparente se calentó a 0°C durante un período de 2 h y se vertió de una sola vez en 50 ml de agua hirviendo. La ebullición continuó durante 10 minutos adicionales. La solución se enfrió a t.a., se añadió ácido clorhídrico conc. (2 ml) y la solución se concentró hasta tener una masa viscosa, que se disolvió en 10 ml de metanol caliente. Al enfriar la solución transparente a t.a., se desarrolló una masa cristalina espesa. Se añadió acetona (20 ml) y los cristales se aislaron mediante filtración. Después de secar durante 12 h a 50°C, se obtuvieron 3,71 g de diclorhidrato de 3-aminopiperidina racémico (21 mmol, que se corresponde con un 84% de rendimiento) con un contenido en agua del 0,68%.

## Ejemplo 8: Preparación de diclorhidrato de rac-APIP con isopropanol como codisolvente

30 A 5,40 g de diclorhidrato de hidrazida de ácido nipecótico racémico (25 mmol) en 5 g de agua y 5 g de isopropanol se añadieron gota a gota 3,5 g de nitrito de isopentilo (30 mmol) a -15°C. La solución viscosa transparente se calentó a 0°C durante un período de 1 h y se vertió de una sola vez en 50 ml de agua hirviendo. La ebullición continuó durante 10 minutos adicionales. La solución se enfrió a t.a., se añadió ácido clorhídrico conc. (2 ml) y la solución se concentró hasta tener una masa viscosa, que se disolvió en 10 ml de metanol caliente. Al enfriar la solución transparente a t.a., se desarrolló una masa cristalina espesa. Se añadió acetona (20 ml) y los cristales se aislaron mediante filtración. Después de secar durante 12 h a 50°C, se obtuvieron 3,42 g de diclorhidrato de 3-aminopiperidina racémico (20 mmol, que se corresponde con un 80% de rendimiento) con un contenido en agua del 0,64%.

## 35 Ejemplo 9: Preparación de diclorhidrato de APIP racémico con nitrito de sodio

40 Se disolvieron 18 g de monoclóhidrato de hidrazida de ácido nipecótico racémico (100 mmol) en 36 g de agua y 21 g de ácido clorhídrico al 37% (210 mmol) y se enfriaron a -10°C. A la solución se añadieron 7,6 g de NaNO<sub>2</sub> (110 mmol) en pequeñas porciones de tal manera que la temperatura se mantuviera a ≤ -5°C. La agitación continuó durante 30 minutos a una temperatura de -5 a 0°C. La solución fría se vertió a continuación en pequeñas porciones en 20 g de agua hirviendo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos adicionales y luego se enfrió a t.a. para proporcionar una solución de diclorhidrato de APIP racémico en agua.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 3-aminopiperidina, en donde el procedimiento comprende las siguientes etapas:
  - a) poner a disposición hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico, y
  - b) transformar la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico en la azida de piperidin-3-carbonilo haciendo reaccionar la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico con un nitrito en presencia de un ácido, y
  - c) hacer reaccionar la azida de piperidin-3-carbonilo en presencia de agua y un ácido, por lo que la azida de piperidin-3-carbonilo se convierte en 3-aminopiperidina,en donde las etapas b) y c) se realizan sin un aislamiento de la azida de piperidin-3-carbonilo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa a) comprende hacer reaccionar un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un éster bencílico de ácido piperidin-3-carboxílico, en particular el éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico con hidrazina.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico se pone a disposición en una mezcla no racémica de sus enantiómeros, en donde la mezcla se enriquece enantioméricamente con respecto a uno de sus enantiómeros.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en donde un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido piperidin-3-carboxílico, en particular el éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico, que está enriquecido enantioméricamente con respecto a uno de sus enantiómeros, reacciona con hidrazina.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, en donde la etapa a) comprende someter un éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido piperidin-3-carboxílico racémico, en particular el éster etílico de ácido piperidin-3-carboxílico racémico, a un enriquecimiento enantiomérico con respecto al enantiómero R mediante una cristalización fraccionada de una sal de adición de ácido del éster alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de ácido piperidin-3-carboxílico con un ácido quiral.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en donde el ácido quiral es ácido tartárico o ácido mandélico, en particular ácido L-tartárico o ácido D-mandélico.
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la etapa b) comprende hacer reaccionar la hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico con un nitrito orgánico, en presencia de un ácido.
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se aísla 3-aminopiperidina a partir de la etapa c) como su diclorhidrato o diclorhidrato monohidrato.
9. Hidrazida de ácido piperidin-3-carboxílico no racémica, que está enriquecida enantioméricamente con respecto a su enantiómero R o con respecto a su enantiómero S, y las sales de adición de ácido e hidratos de la misma.
10. Azida de piperidin-3-carbonilo.
11. Azida de piperidin-3-carbonilo no racémica, que está enriquecida enantioméricamente o bien con respecto a su enantiómero R o con respecto a su enantiómero S.