

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 217**

51 Int. Cl.:

**C07D 407/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010 E 10754262 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2456768**

54 Título: **Proceso para preparar neбиволол**

30 Prioridad:

**23.07.2009 IT MI20091309**

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

**18.02.2015**

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)  
Via Lillo del Duca, 10  
20091 Bresso (Milano), IT**

72 Inventor/es:

**COTARCA, LIVIUS;  
FOLETTO, JOHNNY;  
MARAGNI, PAOLO;  
SORIATO, GIORGIO;  
URBANI, DANIELE y  
VERZINI, MASSIMO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

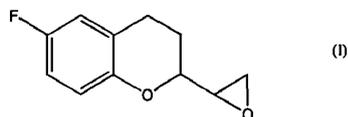
**ES 2 529 217 T3**

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

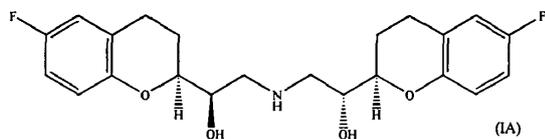
Proceso para preparar nebivolol

5 La presente invención se refiere a un proceso para preparar Nebivolol y, más en particular, a un método de destilación fraccionada de una mezcla de estereoisómeros de fórmula

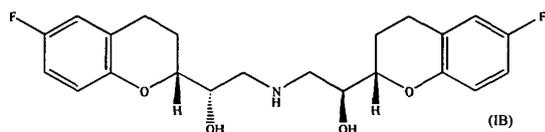


10 productos intermedios útiles en la preparación de nebivolol.

El nebivolol (en lo sucesivo, NBV), es una mezcla de cantidades iguales de [2S [2R\* [R [R\*]]]]  $\alpha,\alpha'$ -[imino-bis (metileno)]bis[6-fluoro-croman-2-metanol] (en lo sucesivo *d*-NBV) de fórmula (IA)



15 y su enantiómero [2R [2S\* [S [S\*]]]] (en lo sucesivo *l*-NBV) de fórmula (IB)

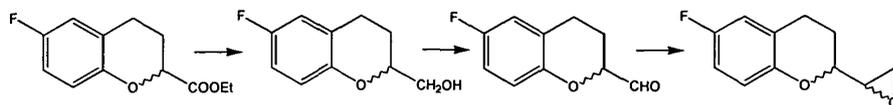


20 El nebivolol se caracteriza por sus propiedades betabloqueantes adrenérgicas y es útil para tratar la hipertensión esencial. Tiene propiedades básicas y se puede convertir en sus sales de adición a través del tratamiento con ácidos adecuados. La sal de adición del ácido clorhídrico es el producto comercial.

25 Se sabe que la síntesis de estructuras moleculares de  $\alpha,\alpha'$ -[imino-bis(metileno)]bis[croman-2-metanol] es un desafío para los técnicos a causa de los cuatro átomos de carbono asimétricos que producen una mezcla de 16 estereoisómeros (en caso de sustituciones asimétricas) o una mezcla de 10 estereoisómeros (en caso de sustituciones simétricas). Como es evidente a partir de la presencia de simetría en la estructura del nebivolol, se pueden generar un total de 10 estereoisómeros.

30 La bibliografía publica varios procesos para la preparación de nebivolol y/o de productos intermedios de la síntesis importantes.

35 La patente EP 0145067 (Janssen Pharmaceutica NV) describe un método para preparar NBV que comprende la síntesis de mezclas diastereoisoméricas de derivados croman epóxido de conformidad con el esquema de síntesis siguiente

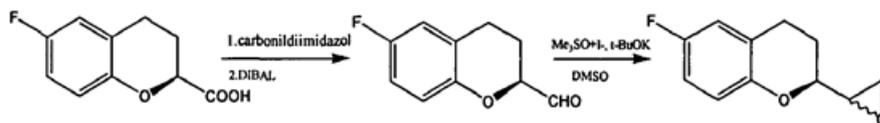


40 El éster etílico del ácido 6-fluoro croman carboxílico, derivado de la esterificación del ácido correspondiente, se reduce con dihidro bis-(2-metoxietoxi)-aluminato de sodio al alcohol primario; el producto se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y después trietilamina a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  para dar el aldehído racémico correspondiente, que después se convierte en el epóxido como una mezcla de los estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R) y (S,S). El ejemplo 17 describe la separación cromatográfica del producto intermedio epóxido en dos mezclas racémicas (R,S)-, (S,R)-epóxidos (mezcla A) y (S,S)-, (R,R)-epóxidos (mezcla B), respectivamente, que representan los productos intermedios clave del proceso de preparación de NBV.

45 La patente EP 0334429 (Janssen Pharmaceutica NV) describe fundamentalmente el mismo proceso de síntesis informado en la patente previa y apunta particularmente a la preparación de los isómeros ópticos individuales (R,S,S,S) y (S,R,R,R) de NBV.

50

En este caso, el ácido 6-fluoro croman carboxílico se resuelve en los enantiómeros individuales por tratamiento con (+)-deshidroabietilamina. Dichos enantiómeros individuales se convierten por separado en sus correspondientes epóxidos dando lugar a una mezcla de dos diastereoisómeros. El esquema de síntesis siguiente describe, por ejemplo, la conversión del derivado S-ácido.



Los ejemplos 1 y 2 muestran la separación de dichos diastereoisómeros en los enantiómeros individuales a través de un proceso cromatográfico, el cual cuando se combina adecuadamente da lugar a los isómeros ópticos individuales del NBV.

La solicitud de patente internacional subsiguiente WO 2006/025070 (Torrent Pharmaceuticals Ltd.), publicada alrededor de 20 años después que la EP 0145067 citada antes, describe un proceso mejorado para la síntesis de NBV en el que la mezcla de epóxidos de fórmula I se separa en la mezcla A y la mezcla B conocidas, nuevamente mediante cromatografía en columna.

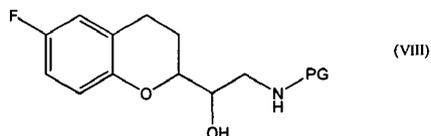
Además, la patente EP 0744946 (Janssen Pharmaceutica NV) describe la separación de clorhidrato de neбиволол a partir de una mezcla de  $(\pm)$ -[2R\* [2S\*,5S\*(S\*)]] + [2R\*[1S\*,5R\*(R\*)]] $\alpha,\alpha'$ -[imino-bis(metileno)]bis[6-fluoro-3,4-deshidro-2H-1-benzopiran-2-metanol] a través de la cristalización de etanol. No obstante, la cantidad de clorhidrato de neбиволол es muy baja (6.6 %).

Hasta la fecha, parece que el desarrollo de la técnica no ha sido capaz de proponer una alternativa válida al oneroso proceso de separación cromatográfica. Resulta claro que el estado anterior de la técnica apunta a métodos alternativos para preparar derivados epóxido o análogos abiertos de éstos, dirigidos fundamentalmente a evitar dicha separación cromatográfica de las mezclas útiles para preparar el principio activo. La tendencia parece ser la de desarrollar síntesis asimétricas o realizar cristalizaciones fraccionadas a diversos niveles de procesamiento capaces de seleccionar los isómeros individuales o las mezclas de diastereoisómeros puros de interés.

La solicitud de patente internacional WO 2008/040528 en el nombre del mismo solicitante describe un método mejorado para la síntesis de 6-fluoro croman epóxidos que comprende la conversión de un 6-fluoro-3,4-deshidro-2H-cromen-2-carboxilato de alquilo o arilo en 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-deshidro-2H-cromen-2-il)-etanona a través de iluro de sulfoxonio; la reducción de dicha alfa-halocetona para dar el correspondiente 2-halo-1-(6-fluoro-3,4-deshidro-2H-cromen-2-il)-etanol; y la ciclación en presencia de una base para dar lugar al derivado epóxido correspondiente como una mezcla de cuatro estereoisómeros (R,S), (S,R), (R,R) y (S,S), respectivamente. La solicitud de patente estipula además el proceso a aplicar para sustratos ópticamente activos.

La solicitud de patente internacional WO 2008/010022 (Cimex Pharma AG y University of Zurich) describe un proceso alternativo para la preparación de NBV en forma racémica y de sus enantiómeros puros.

El proceso prevé, entre otras cosas, proporcionar un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro que comprenda al menos 95% de configuración RS/SR o RR/SS donde PG es hidrógeno o un grupo protector de amina. Dentro de dicho proceso, se describen varios métodos para reducir un producto intermedio precursor de cetona del compuesto de fórmula VIII en dos mezclas racémicas posibles que tienen configuración *sin* (RR/SS) o *anti* (RS/SR). Es evidente que el objetivo es enfrentar el problema de la separación a través de la reducción diastereoselectiva de dichos productos intermedios cetona. Sin embargo, los intentos llevados a cabo tuvieron como resultado la obtención de mezclas racémicas con relaciones variables de las configuraciones RR/SS sobre RS/SR. Dada la falta de éxito de la hipótesis de una reducción diastereoselectiva que conduzca a elevados excesos diastereoisoméricos capaces de evitar una separación cromatográfica, la solicitud de patente proporciona una cristalización fraccionada de la mezcla de compuestos de fórmula VIII que permitiría obtener mezclas de estereoisómeros útiles para la prosecución de la síntesis. Cabe

destacar la presencia, luego de la cristalización, de una cantidad de alrededor de 5% en peso del par de estereoisómeros indeseado.

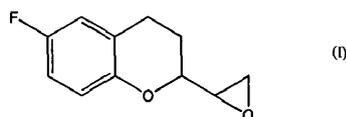
5 La solicitud de patente en trámite PCT/EP2009/053051 en nombre del mismo solicitante describe un método eficaz para la síntesis de 6-fluoro-croman epóxidos en forma de mezclas racémicas útiles en la preparación de NBV, a través de una reducción diastereoselectiva de alfa-halocetonas conocidas, a través del uso de (+)- o (-)-B-clorodiisopinocameilborano como reductor.

10 La solicitud de patente internacional WO 2006/016376 (Hetero Drugs) describe un proceso para separar un par de diastereoisómeros deseado de una mezcla de pares de diastereoisómeros a través de cristalización fraccionada. El proceso se aplica a los productos intermedios de la síntesis con una estructura muy similar a la del producto final neбиволол. El rol esencial del producto intermedio 6-croman epóxido en la preparación de NBV es conocido en el área. A la luz de la estereoquímica específica del principio activo, el rol de dicho epóxido en forma de una mezcla racémica útil o de los estereoisómeros individuales relacionados, es incluso más crítica. A efectos de la  
15 separación, los procesos conocidos en el área requieren procesos cromatográficos costosos que, como se sabe, son absolutamente indeseables si están destinados a la fabricación industrial.

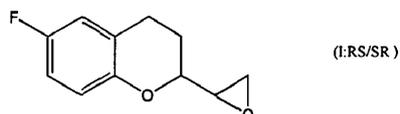
20 A pesar de los esfuerzos de la investigación dirigida a encontrar procesos alternativos, sería de interés y deseable estudiar métodos para preparar el producto intermedio epóxido, el cual permitiría superar los inconvenientes presentados por los procesos descritos, en particular, con el objetivo de soslayar el paso cromatográfico.

25 En la actualidad hemos encontrado, sorprendentemente, un método simple y eficaz de síntesis de 6-fluoro-croman epóxidos en forma de mezclas racémicas útiles en la preparación de NBV, a través de la destilación fraccionada de la mezcla que contiene los cuatro posibles estereoisómeros.

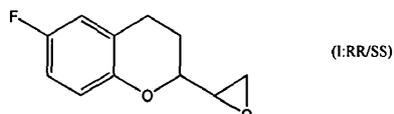
Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención un proceso para la separación de un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración RS/SR; y un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración RR/SS; que se caracteriza porque dicha separación se lleva a cabo por destilación fraccionada.

El compuesto de fórmula I se puede preparar por técnicas conocidas, en particular, según los procesos descritos en la patente EP0145067 y en las solicitudes de patente WO 2008/040528, EP1803715 y EP1803716.

45 La separación del compuesto de fórmula I para dar el compuesto diastereoisoméricamente puro de fórmula (I:RS/SR) y el compuesto diastereoisoméricamente puro de fórmula (I:RR/SS) se lleva a cabo por un proceso de fraccionamiento.

50 El método de destilación fraccionada per se es bien conocido por los expertos, y en términos generales, consiste en la vaporización de una fase líquida por calentamiento y en la condensación subsiguiente por enfriamiento en un sitio diferente del utilizado para la vaporización; en el caso específico de la destilación fraccionada, entre dichos sitios de vaporización y de condensación se inserta una columna de fraccionamiento para aumentar la eficacia del proceso de separación.

Dicho proceso es aplicable a los dos componentes puros de fórmula (I:RS/SR) y (I:RR/SS) dado que tienen una volatilidad relativa ( $\alpha$ ) suficientemente elevada en el intervalo de presiones/temperaturas adecuado para una aplicación industrial práctica.

5 Suponiendo un comportamiento ideal de la mezcla de los dos componentes de fórmula (I:RS/SR) y (I:RR/SS) ambos en fase líquida y en fase vapor, la volatilidad relativa ( $\alpha$ ) depende esencialmente de la temperatura y se puede calcular empleando ecuaciones conocidas por los técnicos.

10 El proceso de destilación se lleva a cabo usando columnas de fraccionamiento que tienen dimensiones (diámetro interno y altura) adecuadas para la cantidad de producto a destilar y para el tipo de material de empaque/eficacia operativa (Nº de platos teóricos) requeridos para llevar a cabo la separación y obtener los dos compuestos diastereoisoméricamente puros de fórmula (I:RS/SR) y (I:RR/SS) con la calidad deseada (pureza).

15 Preferentemente, el método objetivo de la invención se lleva a cabo utilizando columnas de fraccionamiento que usan materiales de empaque comerciales como Sulzer, Koch, VICO conocidos por los técnicos.

20 El proceso de fraccionamiento objetivo de la presente invención, se lleva a cabo utilizando un intervalo de temperatura de la caldera comprendido entre 130 °C y 230 °C y aplicando una presión residual en la cabeza de la columna menor de 2 mm de Hg.

25 Preferentemente, dicho proceso de fraccionamiento se lleva a cabo utilizando un intervalo de temperatura de la caldera comprendido entre 160 °C y 200 °C.

30 Preferentemente, dicha destilación se lleva a cabo aplicando una presión residual en la cabeza de la columna de alrededor de 1.4-1.5 mm de Hg.

35 En un aspecto preferido de la invención, dicho proceso se lleva a cabo mediante un método de destilación discontinua en condiciones de vacío adecuadas para mantener, a máxima velocidad, la temperatura operativa de la caldera en un valor que no exceda los 200 °C de modo de asegurar la estabilidad del compuesto de fórmula I dentro del intervalo de tiempo requerido para completar la separación.

Preferentemente, el proceso de fraccionamiento se aplica a un compuesto de fórmula I con una pureza (título) de al menos 92% p/p.

40 Con este fin, en otro aspecto preferido de la invención, la mezcla de los compuestos de fórmula I, obtenidos según los métodos descritos antes, es pretratada por ejemplo sometiéndola a una operación de destilación instantánea (sin fraccionamiento) para dar un compuesto de fórmula I con una pureza (título) de al menos 95% p/p.

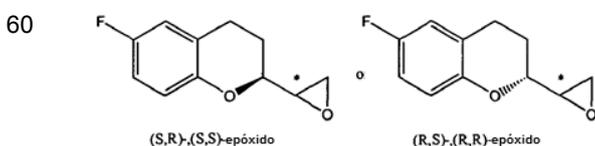
45 En la presente invención, la expresión "para dar un compuesto de fórmula (I:RS/SR) como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración RS/SR" significa un compuesto obtenido como una mezcla sustancialmente pura de los isómeros ópticos de configuración RS y SR, es decir de los enantiómeros (R)-6-fluoro-3,4-dihidro-2((S)-oxiran-2-il)-2H-cromeno y (S)-6-fluoro-3,4-deshidro((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno.

50 En la presente invención, la expresión "para dar un compuesto de fórmula (I:RR/SS) como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración RR/SS" significa un compuesto obtenido como una mezcla sustancialmente pura de los isómeros ópticos de configuración RR y SS, es decir de los enantiómeros (R)-6-fluoro-3,4-deshidro((R)-oxiran-2-il)-2H-cromeno y (S)-6-fluoro-3,4-deshidro((S)-oxiran-2-il)-2H-cromeno.

55 Para los propósitos de la presente invención la cantidad relativa de los cuatro estereoisómeros en la mezcla de compuestos de fórmula I no es importante.

Por lo tanto, es evidente para los expertos que el proceso de la invención se puede aplicar a compuestos parcialmente resueltos de fórmula I en los que faltan uno o más estereoisómeros o, de lo contrario, están presentes en un porcentaje diferente.

En una realización de la invención la destilación fraccionada se lleva a cabo en un compuesto parcialmente resuelto de fórmula



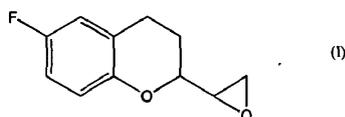
para dar un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración SR y SS o RS y RR, respectivamente.

5 Dicho compuesto parcialmente resuelto en forma de una mezcla de diastereoisómeros se puede preparar de conformidad con métodos conocidos como los informados en el documento EP334429 citado previamente.

10 No obstante, será fácilmente evidente que es preferible obtener una mezcla racémica pura de los compuestos de fórmula (I:RS/SR) y (I:RR/SS) definidos antes, los cuales, tratados adecuadamente, conducen a la preparación del producto final NBV.

Dichos derivados epóxido parcialmente resueltos y dotados de alta pureza representan, como se sabe, productos intermedios clave en el proceso de preparación de NBV.

15 Es otro objetivo de la presente invención un proceso para la preparación de neбиволол que comprende la separación de un compuesto de fórmula



20 para dar un compuesto diastereoisoméricamente puro de fórmula (I:RS/SR) y (I:RR/SS) como se describió antes.

Las mezclas conocidas de estereoisómeros obtenidas a través del proceso de separación objetivo de la presente invención (mezcla A y mezcla B), se convierte en el producto final, Nebivolol, siguiendo técnicas conocidas.

25 En un aspecto preferido de la invención, la mezcla A y la mezcla B se procesan según lo que se describió en la solicitud de patente internacional WO 2008/064826 en nombre del mismo solicitante.

30 Al leer y entender de los inventores, la separación de los pares de diastereoisómeros útiles para preparar NBV a partir de la mezcla de compuestos de fórmula I por destilación fraccionada no ha sido nunca dada a conocer ni sugerida por el estado anterior de la técnica.

35 Cabe señalar que en los procesos químicos finos, un experto en el área que necesite abordar una separación de compuestos provistos de múltiples centros quirales es dirigido seguramente hacia los métodos clásicos como la cromatografía en columna y/o la cristalización fraccionada.

Como se mencionó antes, el estado anterior de la técnica refleja totalmente esta tendencia.

40 Por consiguiente, no consideramos obvio desarrollar industrialmente una destilación fraccionada aplicada a los pares de derivados diastereoisoméricos específicos objetos de la invención. En particular, dicha aplicación es aún más inesperada en presencia de categorías de sustratos que, por su naturaleza, son débiles y/o reactivos como núcleos heterocíclicos y, en particular, núcleos heterocíclicos unidos a anillos oxirano tensionados.

45 De hecho, se sabe que un proceso de destilación fraccionada implica necesariamente un elevado estrés térmico y, además, extendido en el tiempo.

En cualquier caso, el aspecto inventivo más importante que se puede asociar al proceso de la invención es sin ninguna duda la posibilidad de evitar la separación cromatográfica de los productos intermedios con una configuración óptica útil para el proceso de preparar la mezcla racémica de NBV.

50 De hecho, los inconvenientes asociables al uso de un proceso cromatográfico a nivel industrial son conocidos, principalmente, en términos económicos (costos resultantes del aparato, las columnas, las fases estacionarias así como el mantenimiento de los mismos) y del medio ambiente (uso de grandes cantidades de solventes y la consecuente eliminación de los desechos). Por otra parte, el proceso de destilación objetivo de la invención es capaz de proporcionar un producto caracterizado por elevados excesos de diastereoisómeros (de los compuestos de fórmula (I:RS/SR) y (I:RR/SS) de al menos 99%) y por bajos excesos de enantiómeros. Las mezclas A y B se obtienen sorprendentemente con una pureza mayor que la encontrada experimentalmente por un proceso de separación cromatográfico aplicado a una escala semejante (título de los compuestos de fórmula (I:RS/SR) y (I:RR/SS) de al menos 99% p/p).

Por lo tanto, no sólo creemos que no es sugerido por el estado anterior de la técnica separar los pares específicos de diastereoisómeros por el método objetivo de la invención, sino tampoco obtener un producto provisto con tan elevada pureza química y óptica ciertamente inesperada.

- 5 El proceso de la presente invención estipula el uso de aparatos fácilmente obtenibles en el mercado y es particularmente adecuado para la aplicación a escala industrial.

Es importante observar cómo una vez ajustado en sus parámetros operativos un proceso de destilación fraccionada puede asegurar una gran reproducibilidad de los resultados esperados (título, pureza diastereoisomérica) durante el proceso de llevar a escala en comparación con un proceso cromatográfico a nivel industrial.

Además, es importante observar que en un proceso de destilación fraccionada el control de los parámetros operativos se puede asegurar a escala industrial con métodos más simples y por lo tanto a un costo menor que en un proceso cromatográfico. Una confirmación de esto es la gran difusión de la destilación fraccionada en la industria petrolera y petroquímica en las que el proceso se lleva a cabo de manera continua.

No es obvia, por el contrario, la aplicación descrita en la presente invención, en la que se usa la destilación fraccionada como técnica de separación para obtener productos intermedios diastereoisoméricamente puros de fórmula (I:RS/SR) y fórmula (I:RR/SS) útiles para preparar un principio activo farmacéutico.

Además, grandes cantidades y una recuperación casi total de los pares de diastereoisómeros (I:RS/SR) y (I:RR/SS) partiendo de la mezcla binaria inicial sometida al proceso de destilación fraccionada, completan la imagen. Esta recuperación se obtiene también empleando el reciclado simple de la fracción de desechos de la fabricación (fracciones mezcladas que contienen ambos pares de diastereoisómeros) obtenida mediante la operación de destilación de un solo lote. Dicha fracción de desechos es reintroducida en el ciclo en el suministro de la caldera de la operación de destilación posterior.

Por supuesto, sigue una reducción considerable de los costos de producción y la obtención de un producto con tal pureza como para ser sometido directamente a los pasos subsiguientes del proceso de preparación de nebulolol.

Por ende, es fácilmente evidente cómo el método de separación objetivo de la invención constituye una alternativa de síntesis eficaz y económica en la preparación de productos intermedios clave en la preparación del principio activo NBV.

Una realización práctica del proceso objetivo de la presente invención comprende la destilación instantánea opcional de una mezcla de compuestos de fórmula I para dar dicha mezcla con una pureza superior al 92% p/p; la introducción en la caldera de una mezcla obtenida de esa manera; el calentamiento de la caldera conectada a una columna de fraccionamiento a una temperatura comprendida entre 130 °C y 230 °C y en condiciones de presión reducida; la recolección de fracciones útiles; y el reciclado opcional de fracciones de desechos de la fabricación en el proceso de destilación subsiguiente.

Para ilustrar mejor la invención se proporcionan ahora los ejemplos siguientes.

#### 45 **Ejemplo 1**

Síntesis de los compuestos (R\*)-6-fluoro-3,4-dihidro-2-((S\*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno (I: RS/SR) y (R\*)-6-fluoro-3,4-deshidro-2-((R\*)-oxiran-2-il)-2H-cromeno (I: RR/SS).

##### 50 *a) Destilación sin fraccionamiento (instantánea):*

El compuesto de fórmula (I) 6-fluoro-3,4-deshidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno (1250.8 g) [relación diastereoisomérica (I: RS/SR)(I: RR/SS)= 1.13] se sometió a una operación preliminar de vaporización/condensación en condiciones de alto vacío (115-138 °C; 1.7 mm de Hg). Al final de la operación se recupera la mayoría del producto cargado (1241.2 g; ensayo GC: 96.1% p/p).

##### *b) Separación de los diastereoisómeros por destilación fraccionada:*

60 El compuesto de fórmula (I) 6-fluoro-3,4-deshidro-2-(oxiran-2-il)-2H-cromeno resultante del paso previo (1232.0 g) se cargó en una caldera que consiste en un matraz de video Pyrex de tres cuellos, calentado con una manta eléctrica controlada por un interruptor de energía y equipado con un tubo capilar de vidrio alimentado con nitrógeno. La caldera se conecta a una columna de fraccionamiento que consiste en 2 secciones de columna de vidrio con camisa con un diámetro interno de 2 pulgadas (con camisa adiabática) y una altura total de 1.2 metros, y rellena de un material de empaque que asegura una eficacia correspondiente a 10-25 platos teóricos. La cabeza

de la columna es del tipo de distribución líquida con condensador de camisa doble enfriado con agua (aproximadamente 13 °C). El aparato experimental es completado por dos termocuplas para la detección de la temperatura en °C (una en la caldera y una en la cabeza), una bomba de vacío de aceite y un sistema de medición de la presión.

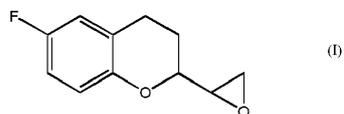
5 Durante una única operación de purificación por destilación fraccionada discontinua se recogió una serie de fracciones en el orden siguiente:

1. Fracciones de cabeza que contenían productos livianos: 13.7 g totales;
- 10 2. Fracciones que contenían el compuesto diastereoisoméricamente puro de fórmula (I: RS/SR): 479.8 g totales; ensayo (HPLC)  $\geq 99\%$  p/p, exceso diastereoisomérico  $>99.5\%$ ; temp. de la cabeza = 117 °C. temp. de la caldera = 161-162 °C, vacío = 1.4-1.5 mm de Hg;
3. Fracciones mezcladas y de desechos de la fabricación que contenían los compuestos de fórmula (I: RS/SR) y fórmula (I: RR/SS) todavía mezclados: 242.4 g totales; fracción de desechos: temp. de la cabeza = 123-126 °C, temp. de la caldera = 164-165 °C, vacío = 1.5 mm de Hg.;
- 15 4. Fracciones que contenían el compuesto diastereoisoméricamente puro de fórmula (I: RR/SS): 275.1 g totales; ensayo (HPLC)  $\geq 99\%$  p/p, exceso diastereoisomérico  $>99\%$ ; temp. de la cabeza = 126 °C, temp. de la caldera = 165-199 °C, vacío = 1.4-1.5 mm de Hg;
5. Fracción que consistía en la destilación del final de la caldera + retención dinámica de la columna: 130.0 g totales; que contenía el compuesto de fórmula (I: RR/SS) en exceso diastereoisomérico  $>99\%$ ;
- 20 6. Fracción que consistía en la retención estática de la columna: 86.9 g; que contenía un compuesto de fórmula (I: RR/SS) en exceso diastereoisomérico = aproximadamente 98%. Dicha fracción se recuperó después de la concentración de la solución orgánica obtenida por lavado de la columna de destilación con MTBE.

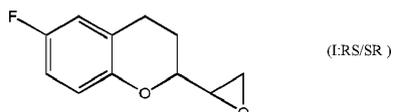
25 Diastereoisómero (I: RS/SR):  $\delta_{\text{H}}$ (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6.84-6.73 (3H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.15-3.10 (1H, m), 2.91-2.78 (4H, m), 2.18-2.10 (1H, m), 1.96-1.84 (1H, m). Diastereoisómero (I: RR/SS):  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 6.81-6.72 (3H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.21-3.17 (1H, m), 2.89-2.76 (4H, m), 2.1-2.00 (1H, m), 1.97-1.87 (1H, m).

REIVINDICACIONES

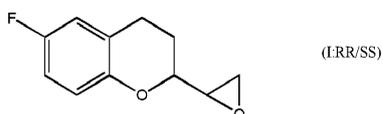
1. Un proceso para la separación de un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración RS/SR; y un compuesto de fórmula



como un compuesto diastereoisoméricamente puro de configuración RR/SS; **que se caracteriza** porque dicha separación se lleva a cabo por destilación fraccionada.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 donde dicha destilación se lleva a cabo empleando un intervalo de temperatura de la caldera comprendido entre 130 °C y 230 °C.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 donde dicha destilación se lleva a cabo empleando un intervalo de temperatura de la caldera comprendido entre 160 °C y 200 °C.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicha destilación se lleva a cabo aplicando una presión residual en la cabeza de la columna menor de 2 mm de Hg.

5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicha destilación se lleva a cabo aplicando una presión residual en la cabeza de la columna de alrededor de 1.4-1.5 mm de Hg.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha destilación se lleva a cabo por un método de destilación discontinua.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto de fórmula I tiene una pureza inicial de al menos 92%.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un pretratamiento de la mezcla del compuesto de fórmula I por destilación instantánea.

9. Un proceso para la preparación de neбиволол que comprende un proceso de separación de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha destilación fraccionada se lleva a cabo sobre un compuesto parcialmente resuelto de fórmula

