



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102007901549172
Data Deposito	09/08/2007
Data Pubblicazione	09/02/2009

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA SINTESI DEL NEBIVOLOLO

8012 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

“PROCEDIMENTO PER LA SINTESI DEL NEBIVOLOLO”

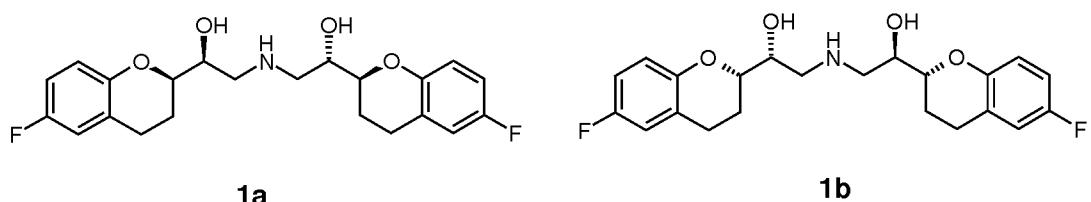
a nome : **BIOINDUSTRIA** **LABORATORIO** **ITALIANO**
MEDICINALI **S.p.A.** **IN** **FORMA** **ABBREVIATA**
BIOINDUSTRIA L.I.M. S.p.A.

con sede in: Novi Ligure (Alessandria)

* * *

SFONDO DELL’INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione del Nebivololo, un farmaco con attività β -bloccante e proprietà vasodilatatrici utilizzato come sale cloridrato nella prevenzione e nel trattamento di disturbi coronarici. Il prodotto commerciale è costituito da una miscela degli enantiomeri (-)R,S,S,S (**1a**) e (+)S,R,R,R (**1b**).

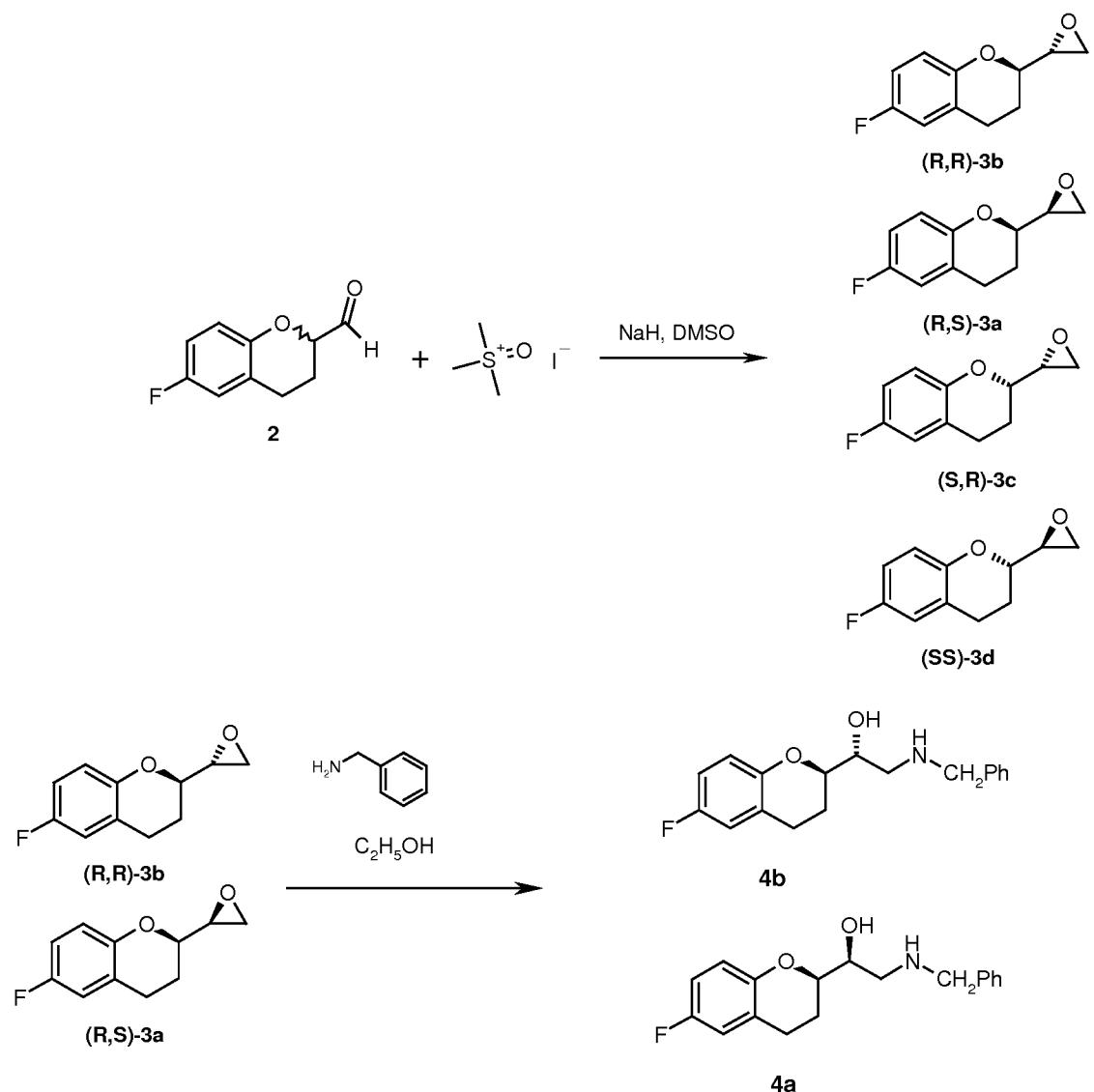


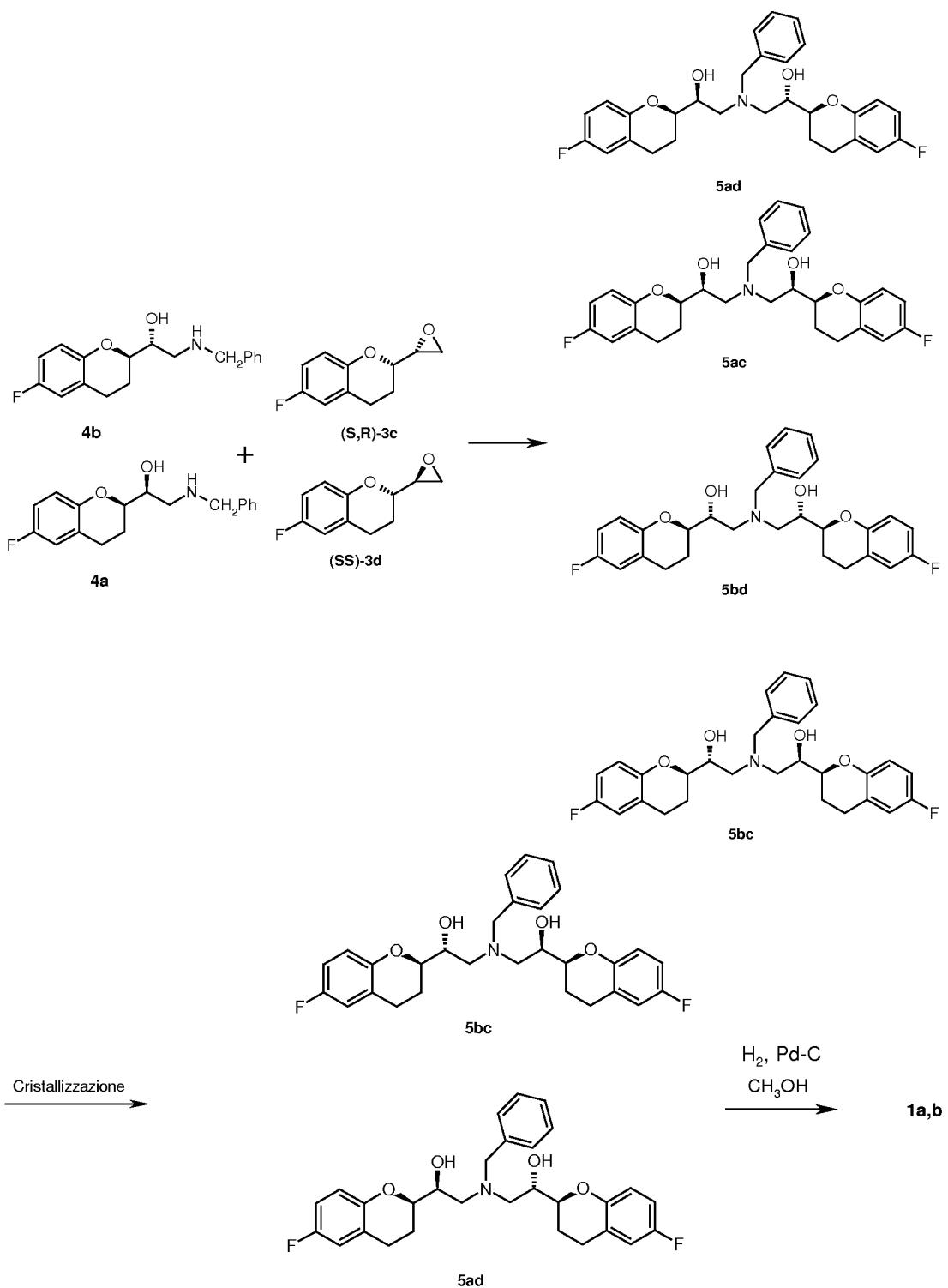
SFONDO DELL’INVENZIONE

La sintesi del Nebivololo è descritta, ad esempio, in EP 0145067. Il procedimento, qui di seguito illustrato nello schema 1, prevede la conversione della 6-fluoro-3,4-didro-2H-1-benzopiran-2-carbossialdeide (**2**) in una miscela diastereoisomerică di 6-fluoro-3,4-didro-2-ossiranyl-2H-1-benzopirano (**3**) tramite una reazione con sodio idruro e trimetil solfossionio ioduro in dimetil solfossido. La miscela così ottenuta è separata nelle due coppie di enantiomeri mediante cromatografia. Successivamente, l’epossido A viene trattato con benzilammina ed il prodotto (**4**) di tale reazione viene

condensato con l'epossido B per produrre il benzil-Nebivololo (**5**) purificabile come ossalato, per separare la miscela desiderata di enantiomeri (R,S,S,S + S,R,R,R) da quella indesiderata (R,S,R,R + S,R,S,S). La base libera viene quindi ridotta cataliticamente e successivamente trasformata nel cloridrato desiderato.

Schema 1

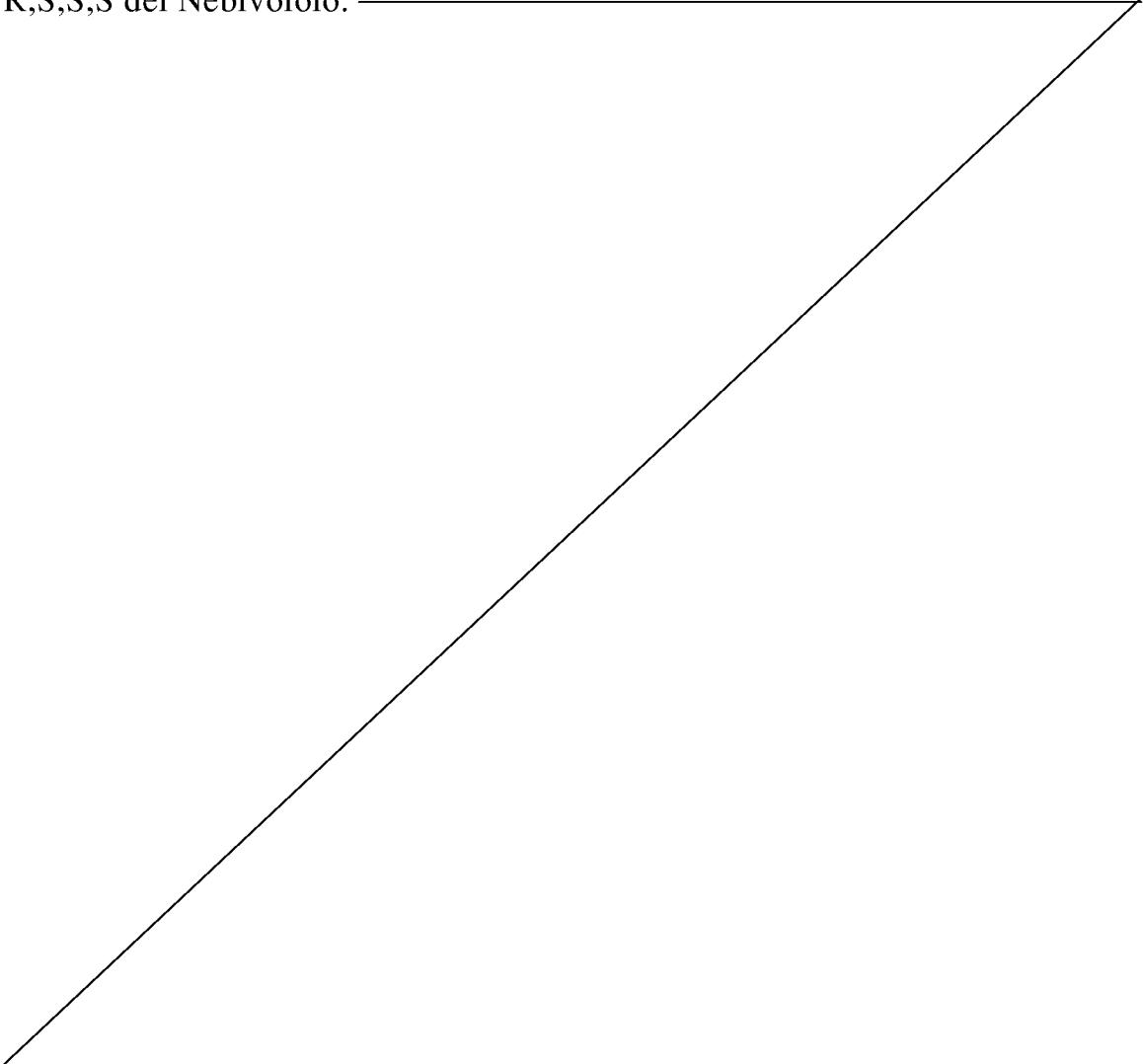




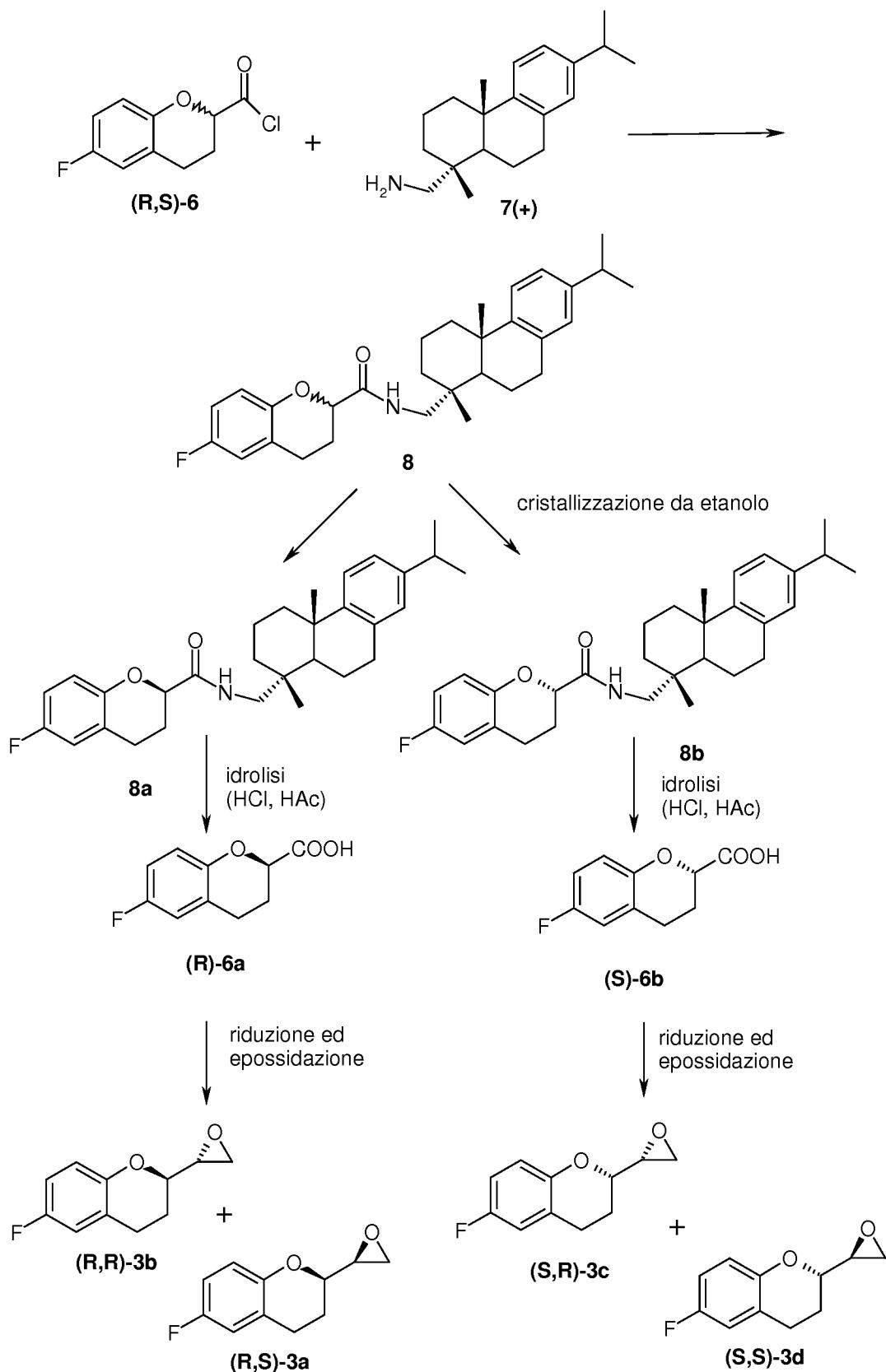
Il limite di questo procedimento è costituito dal fatto che nessuno dei passaggi è stereoselettivo, pertanto si forma anche il 50% della miscela di diastereoisomeri indesiderata.

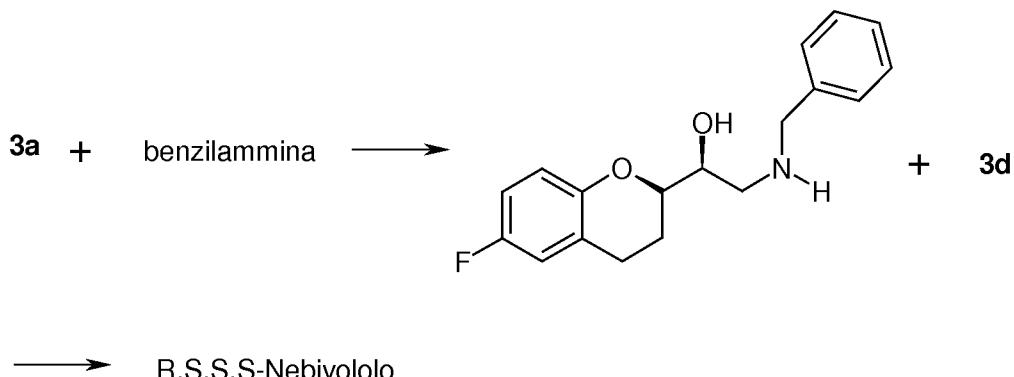
Una sintesi migliorata è descritta in EP 0 334 429. Il procedimento, qui di seguito illustrato negli schemi 2 e 3, impiega come prodotto di partenza

l'acido 6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (**6**), che viene fatto reagire come cloruro acilico con un'ammina otticamente attiva, la (+)-deidroabietilammina (**7**) ((+)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octaidro-1,4a-dimetil-7-(1-metiletil)-1-fenantrenmetanammina) a dare una miscela costituita da due ammidi diastereoisomeriche (**8a**) e (**8b**) che vengono separate mediante cristallizzazione frazionata da etanolo. I singoli diastereoisomeri sono idrolizzati con una miscela di acido acetico e acido cloridrico a dare i singoli enantiomeri dell'acido 6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (**6a**) e (**6b**), successivamente ridotti alle corrispondenti aldeidi che possono essere sottoposte al procedimento secondo EP 0145067 a dare l'isomero R,S,S,S del Nebivololo. —————



Schema 2



Schema 3

Tuttavia, la separazione dei diastereoisomeri (**8a**) e (**8b**) avviene con rese basse e l'idrolisi nei rispettivi acidi liberi non è completa. Le rese basse sono anche dovute al fatto che la (+)-deidroabietilammina commerciale non è un prodotto puro, ma è sempre costituita da una miscela di prodotti, principalmente deidroabietilammina (60%) insieme a diidroabietilammina e tetraidroabietilammina. Inoltre, si forma uno solo dei due enantiomeri del nebivololo, in quanto vengono isolati solo gli epossidi (**3a**) e (**3d**).

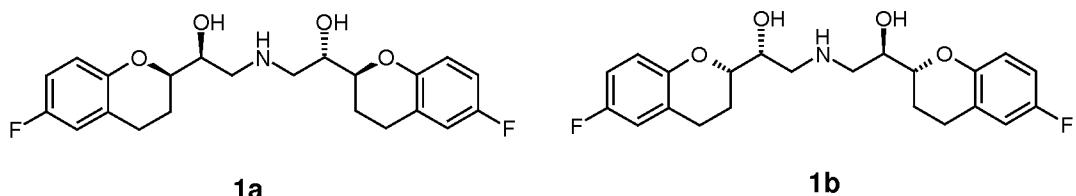
Altri metodi noti prevedono di effettuare la purificazione, tramite cristallizzazione frazionata sul cloridrato o su altri sali, sul prodotto finito o sul benzil nebivololo, sintetizzati con procedimenti simili a EP 0 145 067. Tali metodi portano alla separazione della coppia desiderata di enantiomeri con una perdita anche superiore al 50%, dovuta all'allontanamento della coppia enantiomerica indesiderata (R,S,R,R+S,R,S,S), pertanto la resa complessiva è molto bassa.

Sarebbe pertanto utile disporre di un procedimento per la sintesi di R,S,S,S e S,R,R,R nebivololo con resa elevata e vantaggioso dal punto di vista economico.

Descrizione dell'invenzione

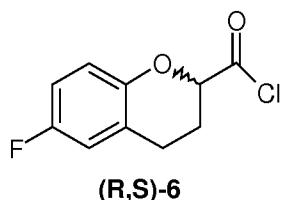
La presente invenzione riguarda un procedimento per la preparazione di

R,S,S,S (**1a**) e S,R,R,R nebivololo (**1b**)

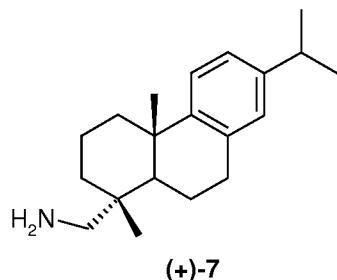


comprendente i seguenti passaggi:

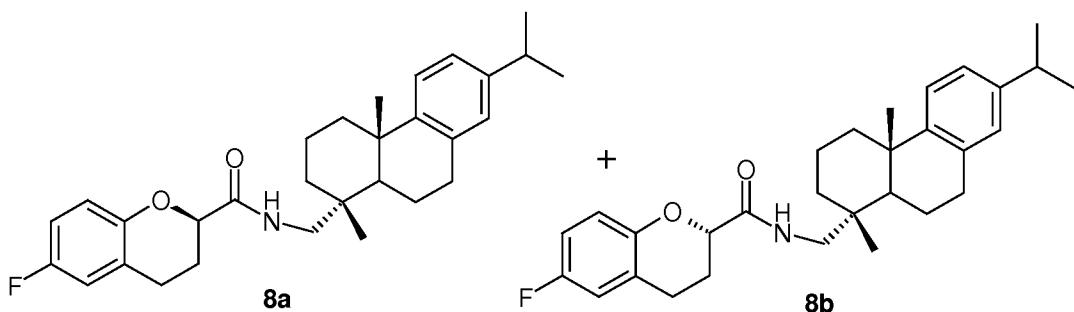
- a) reazione del cloruro dell'acido (R,S)-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico **6**



con (+)-deidroabietilammina 7 ad alto titolo

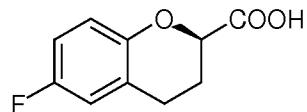


a dare una miscela diastereoisomerica delle ammidi (**8a**) e (**8b**)

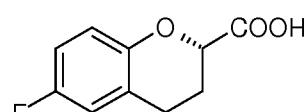


- b) separazione delle ammidi **(8a)** e **(8b)** mediante cristallizzazione frazionata da etere diisopropilico a riflusso;
 - c) idrolisi delle singole ammidi **(8a)** e **(8b)** con acido acetico ed acido bromidrico acquoso, preferibilmente al 48%, a riflusso a dare rispettivamente

l'acido (R) e (S)-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico(**6a**) e (**6b**)



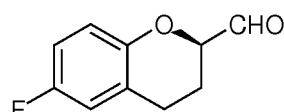
(R)-6a



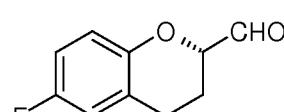
(S)-6b

;

d) riduzione degli acidi (**6a**) e (**6b**) a dare le rispettive aldeidi (**2a**) e (**2b**)



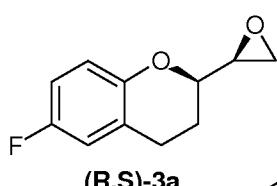
(R)-2a



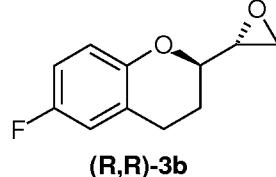
(S)-2b

;

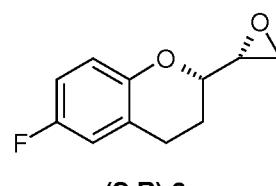
e) conversione delle aldeidi (**2a**) e (**2b**) nei rispettivi epossidi **3a-d** ed isolamento di questi ultimi mediante cromatografia



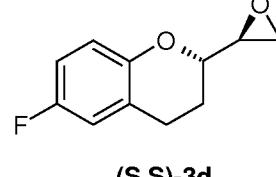
(R,S)-3a



(R,R)-3b

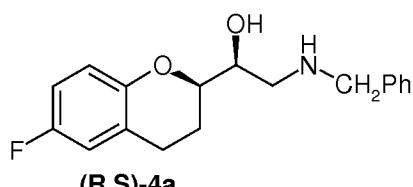


(S,R)-3c

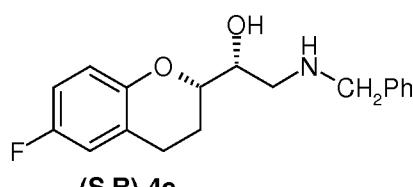


(S,S)-3d

f) reazione dei singoli epossidi **3a** e **3c** con benzilammina in eccesso a temperatura compresa fra 50 e 90°C, preferibilmente a 80°C, a dare i derivati (**4a**) e (**4c**)



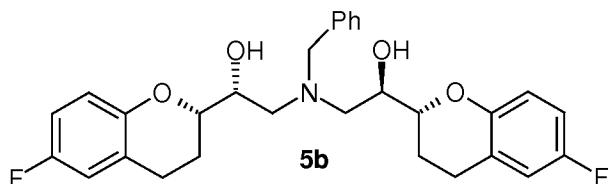
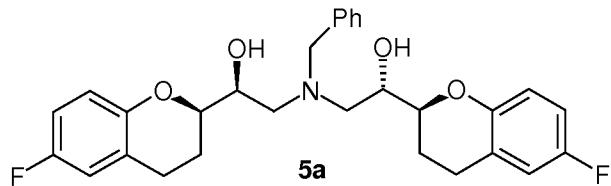
(R,S)-4a



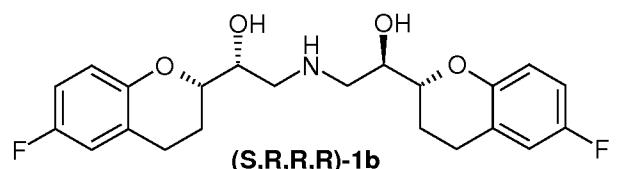
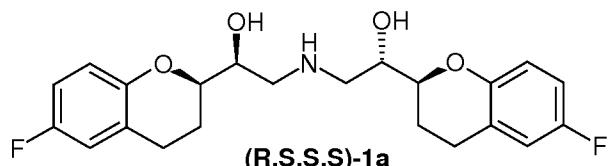
(S,R)-4c

;

g) reazione dei derivati (**4a**) e (**4c**) con gli epossidi (**3d**) e (**3b**) rispettivamente a dare i composti (**5a**) e (**5b**) rispettivamente:



h) riduzione dei composti **(5a)** e **(5b)** a dare (R,S,S,S)- e (S,R,R,R)-Nebivololo **(1a)**, **(1b)** rispettivamente



L'espressione “*(+)-deidroabietilammina ad alto titolo*” indica (+)-deidroabietilammina con titolo pari almeno al 95%, ottenuta a partire da (+)-deidroabietilammina commerciale (che ha un titolo del 60%) secondo il metodo di purificazione descritto in US 2,787,637. La purificazione della deidroabietilammina e la successiva cristallizzazione delle ammidi **(8a,b)** con etere diisopropilico a caldo al posto dell'etanolo consente di ottenere come precipitato un solido costituito da più di 80 parti dell'ammide **(8b)**. Cristallizzando nuovamente questo solido da etere diisopropilico a caldo si isola l'ammide **(8b)** con purezza diastereoisomerica ($^1\text{H-NMR}$) superiore al 98% con resa del 39%. L'evaporazione delle acque madri e la

ricristallizzazione del residuo da etere diisopropilico a riflusso consente di ottenere l'ammide (**8a**) con resa del 36% e purezza diastereoisomerica (¹H-NMR) superiore al 98%. Pertanto, il procedimento consente di recuperare entrambe le ammidi (**8a**) e (**8b**), con resa significativamente superiore a quella del processo descritto in EP 0 334 429.

L'utilizzo di una miscela composta da acido bromidrico al 48% e acido acetico nell'idrolisi delle ammidi al posto di una miscela di acido cloridrico e acido acetico consente di ottenere una resa del 95% anche con concentrazioni elevate di substrato.

La reazione degli epossidi (**3a**) e (**3c**) con benzilammina (passaggio f) viene effettuata utilizzando da 4 a 5 moli di benzilammina per mole di epossido, preferibilmente 4,8 moli, impiegando solitamente etanolo a riflusso come solvente. Tali condizioni consentono di ottenere una resa dei derivati (**4a,b**) superiore al 75%, mentre quelle descritte in EP 0 334 429 ammontano al 40% circa.

Un ulteriore vantaggio rispetto a EP 0 334 429 è costituito dal fatto che tutti gli epossidi (**3a-d**) possono essere recuperati in forma pura ed essere impiegati nel processo, che consente di ottenere entrambi gli enantiomeri desiderati del Nebivololo.

L'invenzione sarà ora illustrata in maggior dettaglio nella seguente parte sperimentale.

PARTE Sperimentale

Preparazione 1: 6-fluoro-3,4-diidro-N-[deidroabietil]-2H-1-benzopiran-2-carbossammide (**8a,b**)

Una miscela di acido 6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-

carbossilico **6** (1 kg 5,1 moli) e cloruro di tionile (5,21 kg 43,8 moli) viene scaldata a riflusso per 1 ora; al termine del riscaldamento si distilla via il cloruro di tionile sotto vuoto, si addiziona 1 kg di toluene, si ridistilla sotto vuoto, si riprende con un altro kg di toluene e la soluzione così ottenuta viene aggiunta ad una miscela composta da:

(+)-Deidroabietilammina	1,9 kg (6,63 moli)
Trietilammina	0,8 kg
Toluene	2,2 kg

mantenendo la temperatura al di sotto di 30°C. La miscela di reazione di ciascun diastereoisomero così ottenuta viene versata in acido acetico al 20% ed estratta tre volte con toluene. Le frazioni organiche riunite vengono lavate con una soluzione satura di sodio bicarbonato, quindi concentrate a secco sotto vuoto. Si ottengono 2580 grammi di prodotto grezzo (isomero **8a** 46,42% e isomero **8b** 45,54%).

La massa così ottenuta viene ripresa a caldo con sette volumi di etere diisopropilico e scaldata a ricadere per 1 ora. Si raffredda poi a temperatura ambiente e si lascia in agitazione a tale temperatura per otto ore. Si filtra ottenendo 1250 grammi di un solido composto dal 15,32% di isomero (**8a**) e dall'83,63% di isomero (**8b**); le acque madri vengono concentrate sotto vuoto ottenendo un residuo semisolido composto per il 74,28% di isomero (**8a**) e per il 5,27% di isomero (**8b**).

Preparazione 2: purificazione degli isomeri 8a,b

Isomero 8b. Il prodotto ottenuto dalla filtrazione secondo la preparazione 1 (costituito dal 15,32% di isomero (**8a**) e dall'83,63% di

isomero (**8b**) viene ripreso con 3,5 volumi di etere diisopropilico, scaldato a ricadere per un'ora e poi lasciato raffreddare spontaneamente a temperatura ambiente sotto agitazione per 6 ore. Si filtra ottenendo 981 grammi di prodotto costituito dallo 0,44% di isomero (**8a**) e dal 98,74% di isomero (**8b**) (98,74%).

Isomero 8a. Il residuo ottenuto dalla concentrazione delle acque madri secondo la preparazione 1 costituito dal 74,28% di isomero (**8a**) e dal 5,27% di isomero (**8b**) viene ripreso con 1,5 volumi di etere diisopropilico, scaldato a ricadere per un'ora e filtrato a caldo, a dare 920 grammi di un solido costituito dal 98,1% di isomero (**8a**) e dallo 0,85% di isomero (**8b**).

Preparazione 3

Acido (+)-S-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (6b)

980 grammi di 6-fluoro-3,4-diidro-N-[deidroabietil]-2H-1-benzopiran-2-carbossammide (**8b**) vengono addizionati di 4,6 volumi di acido acetico glaciale e 2,4 volumi di acido bromidrico al 40%, quindi si scalda a ricadere per 26 ore. La miscela di reazione viene versata in sette volumi di acqua ed il solido così ottenuto, costituito da bromidrato di diidroabietilammina (che può quindi convenientemente essere recuperata) viene filtrato e lavato sul filtro con etere diisopropilico. Dal liquido di filtrazione si separa la fase organica contenente l'acido (**6b**) che, dopo lavaggio con acqua, viene concentrato sotto vuoto. Il residuo oleoso ottenuto viene ripreso con tre volumi di etere diisopropilico e addizionato di sodio idrossido al 40%; precipita il sale sodico dell'acido 6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (**6b**) che viene sospeso in cloroformio e addizionato di acido cloridrico al 10%. La frazione organica concentrata sotto vuoto fornisce un residuo che viene ripreso con

esano. Si ottengono 379 grammi di acido (+)-S-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (**6b**) (resa 95%). Punto di fusione 100,1°C [α]D: +13,8°C:1% in DMF.

Acido (-)-R-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (6a**)**

Allo stesso modo, 920 grammi di 6-fluoro-3,4-diidro-N-[deidroabietil]-2H-1-benzopiran-2-carbossammide (**8a**) vengono addizionati di 4,6 volumi di acido acetico glaciale e 2,4 volumi di acido bromidrico al 40%, quindi si scalda a ricadere per 26 ore. La miscela di reazione viene versata in sette volumi di acqua ed il solido così ottenuto, costituito da bromidrato di diidroabietilammina (che può quindi convenientemente essere recuperata) viene filtrato e lavato sul filtro con etere diisopropilico. Dal liquido di filtrazione si separa la fase organica contenente l'acido (**6a**) che, dopo lavaggio con acqua, viene concentrato sotto vuoto. Il residuo oleoso ottenuto viene ripreso con tre volumi di etere diisopropilico e addizionato di sodio idrossido al 40%; precipita il sale sodico dell'acido 6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico, che viene opportunamente sospeso in cloroformio e addizionato di acido cloridrico al 10%. La frazione organica concentrata sotto vuoto fornisce un residuo che viene ripreso con esano. Si ottengono 348 grammi di acido (-)-R-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (resa 95%). Punto di fusione 103,3°C [α]D: -12,5°C:1% in DMF.

Gli acidi (R) e (S)-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilici (**6a**) e (**6b**) vengono successivamente e separatamente trasformati nelle corrispondenti aldeidi e eossidi tramite metodi di letteratura.

Preparazione 4

Separazione cromatografica di [S(S)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-

oxiranil-2H-1-benzopirano (3d) e [S(R)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-ossiranil-2H-1-benzopirano (3c)

La separazione viene condotta su colonna cromatografica utilizzando come fase stazionaria silice attivata e come fase mobile un gradiente di esano/acetato d'etile (100-0 ÷ 80-20), ottenendo come prodotto di prima eluizione [S(S)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano (**3d**) con purezza HPLC 99,64% e come prodotto di seconda eluizione [S(R)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-ossiranil-2H-1-benzopirano (**3c**) con purezza cromatografica HPLC pari a 99,44%.

Separazione cromatografica di [R(R)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano (3b) e [R(S)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-ossiranil-2H-1-benzopirano (3a)

Analogamente ai precedenti, anche l'altra coppia di epossidi diastereoisomeri viene separata per via cromatografica ottenendo: [R(R)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-oxiranil-2H-1-benzopirano (**3b**) con purezza HPLC pari a 99,52%, come prodotto di prima eluizione e [R(S)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-ossiranil-2H-1-benzopirano (**3a**) con purezza HPLC pari a 99,26%.

Preparazione 5

[R(S)-6-fluoro-3,4-diidro- α -[(fenilmetil)ammino]metil] -2H-1-benzopiran-2-metanolo] (4a)

Tre parti di [R(S)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-ossiranil-2H-1-benzopirano (**4a**) vengono sciolti in tre volumi di etanolo e gocciolati in un tempo di un'ora in otto parti di benzilammina scaldata a 80°C e al termine dell'aggiunta si lascia in agitazione a 80°C per trenta minuti ancora. Si concentra quindi il metanolo sotto vuoto e precipita un solido cristallino che

viene ripreso con etere diisopropilico e lasciato in agitazione a 0°C per due ore. Il solido viene quindi filtrato ed essiccato a dare 3,54 grammi di prodotto (resa 78%) Purezza HPLC 99,5%

[S(R)-6-fluoro -3,4-diidro- α -[[fenilmetil)ammino]metil] -2H-1-benzopiran-2-metanolo] (4c)

Viene sintetizzato in modo analogo al precedente, con analoga resa e purezza.

Preparazione 6

[2R, α S,2'S α 'S]- α , α '-[[fenilmetil)immino]bismetilene]bis-[6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-metanolo] cloridrato (5a)

Ad una soluzione di un grammo di [R(S)-6-fluoro-3,4-diidro- α -[[fenilmetil)ammino]metil]-2H-1-benzopiran-2-metanolo] (4a) sciolto all'ebollizione in 5 volumi di etanolo si gocciolano in un tempo di quaranta minuti una soluzione composta da 0,77 grammi di [S(S)]-6-fluoro-3,4-diidro-2-ossiranyl-2H-1-benzopirano (3d) in due volumi di etanolo. La miscela di reazione viene scaldata a ricadere per altre 4 ore e concentrata sotto vuoto; il residuo viene ripreso con etere diisopropilico e trattato con acido cloridrico 2N. Si separa un solido che viene filtrato, a dare [2R, α S,2'S α 'S]- α , α '-[[fenilmetil)immino]bismetilene]bis-[6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-metanolo] cloridrato (5a) con resa superiore al 95%.

[2S, α R,2'R α 'R]- α , α '-[[fenilmetil)immino]bismetilene]bis-[6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-metanolo cloridrato] (5b)

Allo stesso modo viene preparato a partire da S(R)-6-fluoro-3,4-diidro- α -[[fenilmetil)ammino]metil] -2H-1-benzopiran-2-metanolo (4c) e (+)-[R(R)] -6-fluoro-3,4-diidro-2-oxiranyl-2H-1-benzopirano (3b).

Preparazione 7

[2R,αS,2'Sα'S]-α,α'-[imminobismetilene]bis-[6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-metanolo] cloridrato (1a)

5 Grammi di [2R,αS,2'Sα'S]-α,α'-[(fenilmethyl)immino]bismetilene]bis-[6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-metanolo] cloridrato (**5a**) vengono sciolti in 20 volumi di metanolo e addizionati di 0,95 grammi di palladio su carbone al 10% umido al 54% di acqua. Si insuffla idrogeno fino a completamento della reazione. Si filtra via il catalizzatore, si concentra sottovuoto ed il residuo viene cristallizzato da cinque volumi di etanolo. Si ottiene il prodotto desiderato con resa superiore all'85%.

Il prodotto presenta purezza ottica pari al 100% e punto di fusione pari a 180°-184°C.

[2S,αS,2'Sα'R]-α,α'-[imminobismetilene]bis-[6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-metanolo] cloridrato (1b)

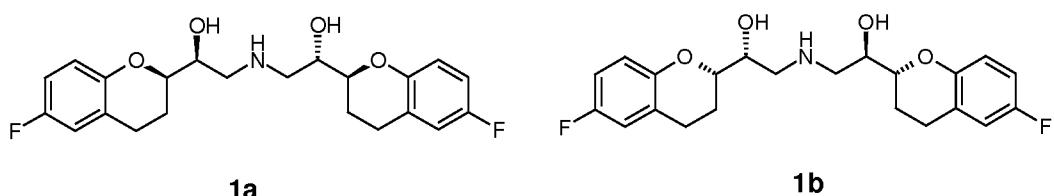
Viene preparato in modo analogo al precedente partendo da [2S,αR,2'Rα'R]-α,α'-[(fenilmethyl)immino]bismetilene]bis-[6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-metanolo] cloridrato (**5b**).

Il prodotto presenta purezza ottica pari al 100% fusione 178°-180°C.

La miscela dei due enantiomeri per ottenere il Nebivololo per uso farmaceutico viene preparata sciogliendo in 20 volumi di etanolo quantità equimolecolari di ciascun enantiomero e concentrando successivamente il solvente sottovuoto. Il prodotto ha potere rotatorio pari a zero e purezza ottica uguale a quella del Nebivololo attualmente in commercio.

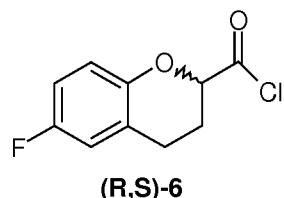
RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di R,S,S,S (**1a**) e S,R,R,R nebivololo (**1b**)

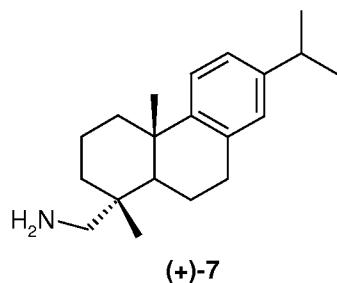


comprendente i seguenti passaggi:

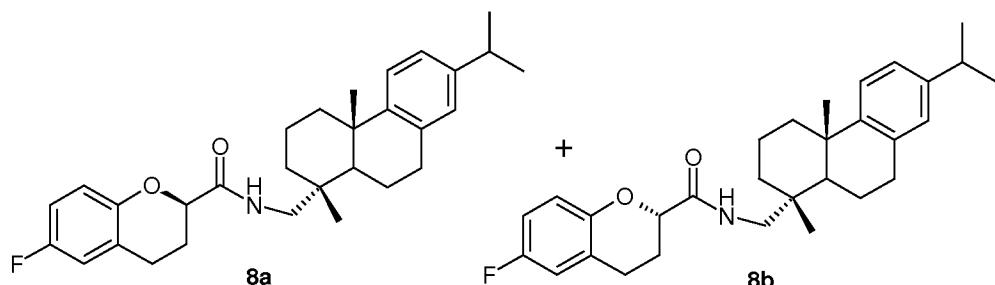
a) reazione del cloruro dell'acido (R,S)-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico **6**



con (+)-deidroabietilammina **7** ad alto titolo

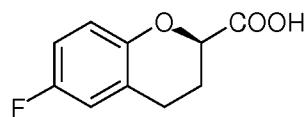


a dare una miscela diastereoisomerica delle ammidi (**8a**) e (**8b**)

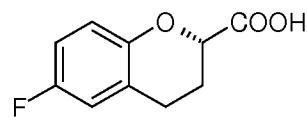


b) separazione delle ammidi (**8a**) e (**8b**) mediante cristallizzazione frazionata da etere diisopropilico a riflusso;

- c) idrolisi delle singole ammidi (**8a**) e (**8b**) con acido acetico ed acido bromidrico acquoso a riflusso a dare rispettivamente l'acido (R) e (S)-6-fluoro-3,4-diidro-2H-1-benzopiran-2-carbossilico (**6a**) e (**6b**)



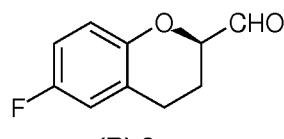
(R)-6a



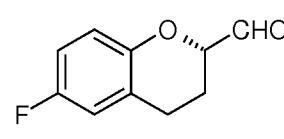
(S)-6b

;

- d) riduzione degli acidi (**6a**) e (**6b**) a dare le rispettive aldeidi (**2a**) e (**2b**)



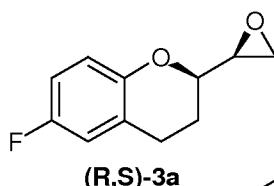
(R)-2a



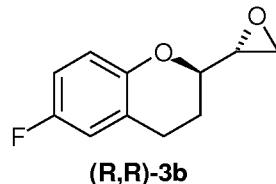
(S)-2b

;

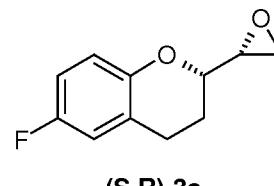
- e) conversione delle aldeidi (**2a**) e (**2b**) nei rispettivi epossidi **3a-d** ed isolamento di questi ultimi mediante cromatografia



(R,S)-3a



(R,R)-3b

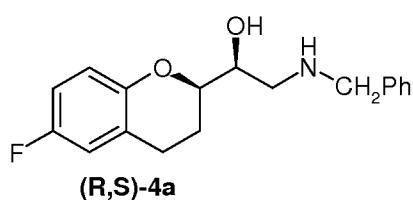


(S,R)-3c

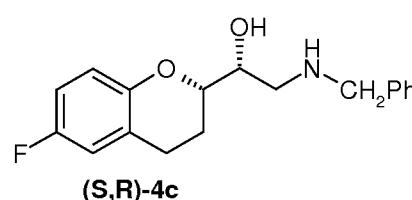


(S,S)-3d

- f) reazione dei singoli epossidi (**3a**) e (**3c**) con benzilammina in eccesso a temperatura compresa fra 50 e 90°C, a dare i derivati (**4a**) e (**4c**)



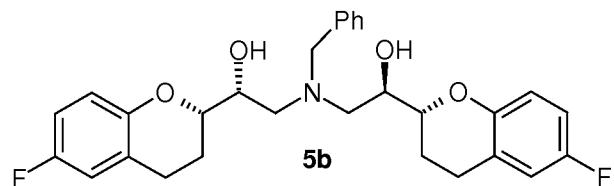
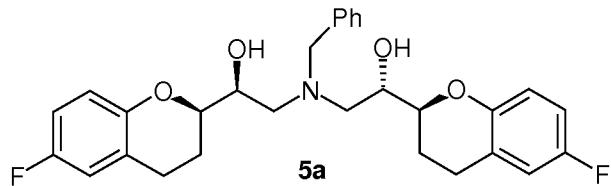
(R,S)-4a



(S,R)-4c

;

g) reazione dei derivati (4a) e (4c) con gli epossidi (3d) e (3b) rispettivamente a dare i composti (5a) e (5b) rispettivamente:



h) riduzione dei composti (5a) e (5b) a dare (R,S,S,S)- e (S,R,R,R)-Nebivololo (1a), (1b) rispettivamente.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui la (+)-deidroabietilammina 7 ha un titolo pari almeno al 95%.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui il passaggio f) viene effettuato in etanolo a riflusso, utilizzando da 4 a 5 moli di benzilammina per mole di epossido.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 3 in cui si utilizzano 4,8 moli di benzilammina per mole di epossido.

Milano, 9 agosto 2007