



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

DOMANDA NUMERO	101999900751443
Data Deposito	13/04/1999
Data Pubblicazione	13/10/2000

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

METODO PER LA SINTESI DI DERIVATI DELL'ACIDO 2-(4-METILFENIL) BENZOICO

5784 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

RF/cv "METODO PER LA SINTESI DI DERIVATI DELL'ACIDO 2-(4-METILFENIL)BENZOICO"

a nome : Dinamite Dipharma S.p.A. in forma abbreviata Dipharma S.p.A.

con sede in: Basiliano (Udine)

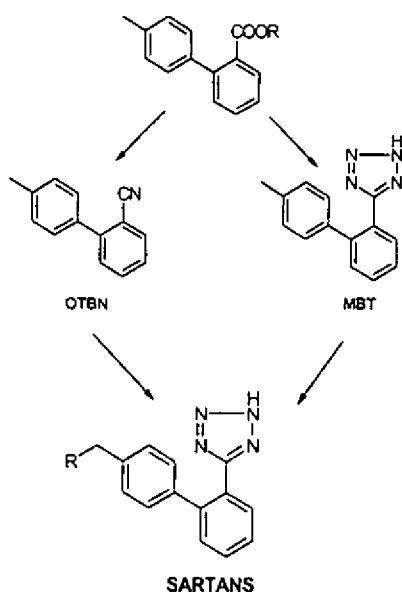
* * *

13 APR. 1999

La presente invenzione riguarda il settore tecnico della chimica organica.

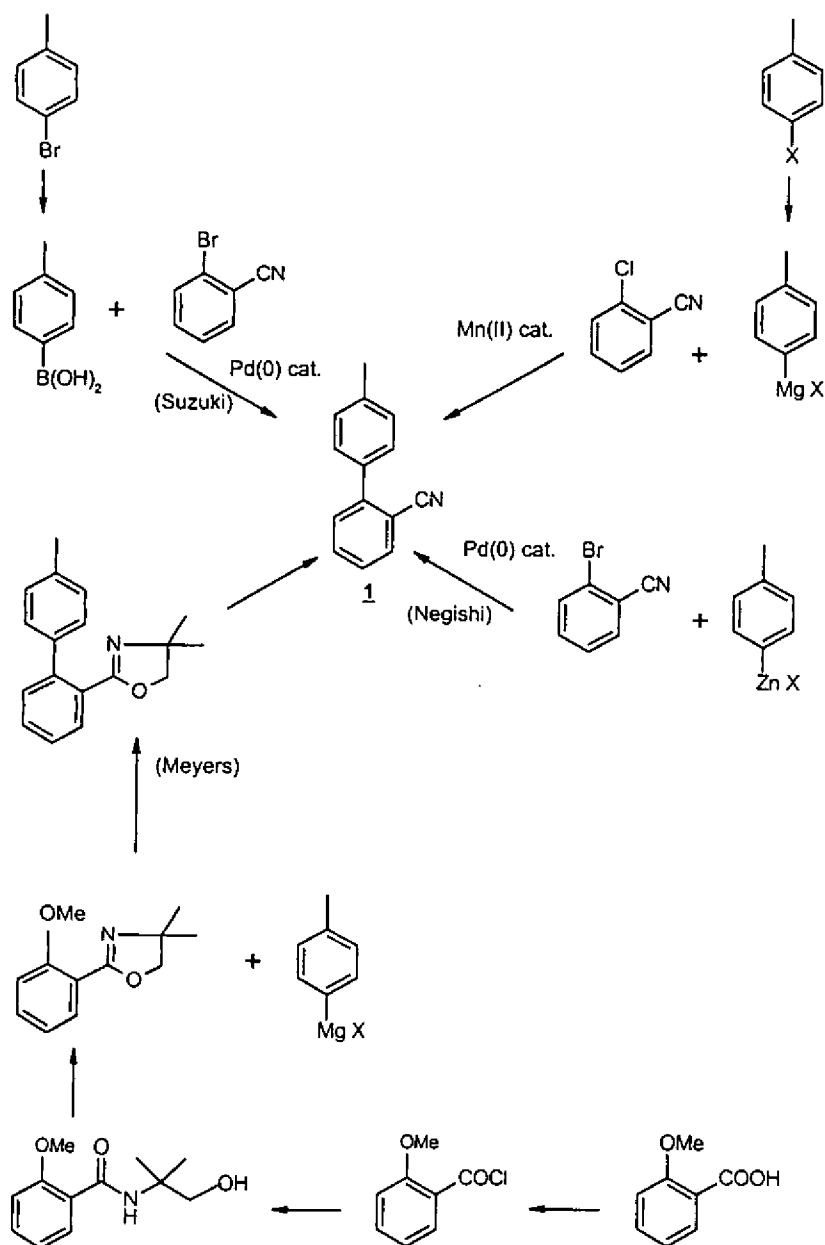
In particolare, l'invenzione si riferisce ad un procedimento per la preparazione di esteri dell'acido 2-(4-metilfenil)benzoico.

L'acido 2-(4-metilfenil)benzoico è un intermedio utile per la sintesi del 2-(4-metilfenil)-benzonitrile, noto anche come OTBN (orto-toluilbenzonitrile), e/o del corrispondente tetrazolil derivato MBT, che, come illustrato nello schema 1 seguente, a loro volta sono intermedi chiave nella sintesi dei "Sartans", ovvero di composti antagonisti dell'angiotensina II utilizzati come antiipertensivi.

SCHEMA 1

Come riportato in Chemistry Today, 1998, March/April, 18 e in Specialty Chem., 1998, 436, e come riassunto nello schema 2, sono disponibili vari metodi per la preparazione di OTBN.

SCHEMA 2



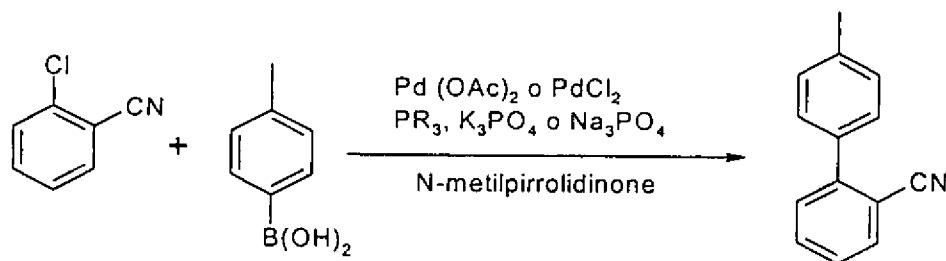
Tali metodi sono descritti in Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1995, 34, 1844;
J.Org.Chem., 1999, 64, 10; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6441; Tetrahedron Lett.,

1999, 40, 197.

Le sintesi secondo Suzuki e Negishi (*Schema 2*), pur essendo processi efficienti, prevedono come prodotto di partenza il 2-bromobenzonitrile, reagente disponibile commercialmente a prezzi molto elevati. La sintesi secondo Meyers prevede invece come materiale di partenza il meno costoso acido 2-metossibenzoico, ma contempla un numero elevato di passaggi chimici. Esistono lavori recenti (documenti sopra citati) di preparazione dell'OTBN, attraverso reazioni organometalliche di "cross-coupling" tra i derivati 4-metilfenil-metallici ed il più economico 2-clorobenzonitrile catalizzate da palladio (0) e nickel (0).

Particolarmente interessante risulta il processo Clariant di sintesi dell'OTBN a partire da 2-clorobenzonitrile e acido 4-metilfenilboronico mediante la reazione di Suzuki riportata nello *Schema 3*.

SCHEMA 3

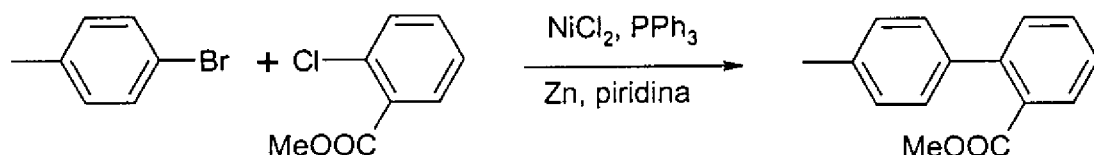


Alternativamente alla diretta preparazione dell'OTBN a partire da precursori benzonitrilici è stata anche studiata la reazione di "cross-coupling" a partire dai corrispondenti esteri benzoici.

Per esempio, la reazione fra 4-bromotoluene e 2-clorobenzoato di metile in presenza di NiCl_2 , PPh_3 e polvere di zinco in piridina a 80°C porta all'ottenimento

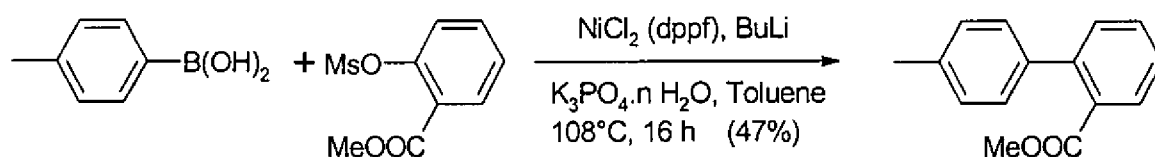
dei corrispondenti derivati bifenilici con bassa selettività. (*Schema 4*) (Synlett, 1994, 371).

SCHEMA 4



Il 2-(4-metilfenil)-benzoato di metile è stato recentemente ottenuto con resa del 47%, quindi, bassa selettività, tramite la reazione di “cross-coupling”, mediata da Ni, tra acido 4-metilfenilboronico e 2-metansolfonilossibenzoato di metile (*Schema 5*) (Tetrahedron, 1998, 54, 13079).

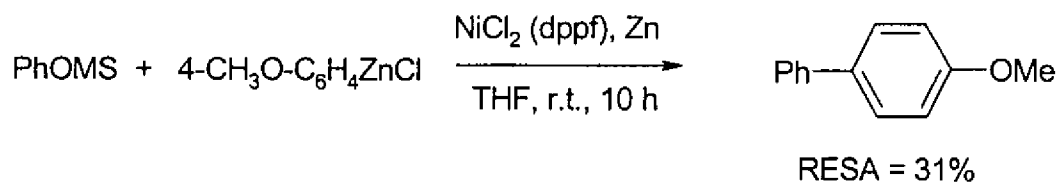
SCHEMA 5



Il 2-metansolfonilossibenzoato di metile si prepara agevolmente a partire da salicilato di metile, derivato disponibile in grosse quantità a bassissimo costo. Tuttavia, la bassa selettività della reazione di “cross-coupling” con acido 4-metossifenilboronico non consente l’ottenimento vantaggioso del derivato bifenilico.

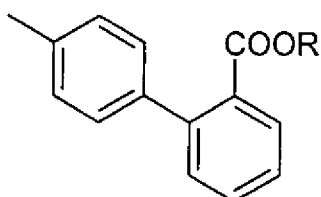
In generale, anche le reazioni di “cross-coupling” tra un arilsolfonato con derivati organozinco catalizzate da nichel (0) sono note procedere con bassa selettività (*Schema 6*) (J.Org.Chem. 1995, 60, 6895).

SCHEMA 6



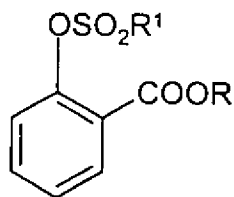
Il problema alla base della presente invenzione è stato quello di mettere a disposizione un processo per la produzione di esteri dell'acido 2-(4-metilfenil)benzoico con buone rese a partire da materie prime poco costose.

Un tale problema è stato risolto, secondo l'invenzione, da un procedimento per la preparazione di esteri dell'acido 2-(4-metilfenil)benzoico di formula (I)



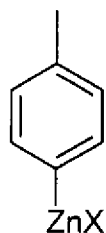
(I)

in cui R è un C₁₋₆alchile, comprendente la reazione di un derivato solfonico di formula (II)



(II)

in cui R è come sopra definito e R¹ è scelto dal gruppo comprendente C₁₋₆alchile eventualmente perfluorurato e C₆₋₁₀arile eventualmente sostituito, con un composto arilzinco di formula (III)



(III)

in cui X è un alogeno scelto fra cloro, bromo e iodio, in un solvente organico e in presenza di un catalizzatore a base di palladio (0) o nickel (0).

Il catalizzatore è preferibilmente scelto dal gruppo comprendente Pd o Ni elementari (metallici, cluster ecc.) eventualmente supportati (ad esempio su carbone), complessi di Pd o Ni con leganti sia preformati sia generati in situ per riduzione di sali di Pd(II) o Ni(II) in presenza di leganti. Questi ultimi sono, di preferenza, scelti dal gruppo comprendente derivati di fosforo (III), quali trifenilfosfina, tritolilfosfina, tributilfosfina, 1,2-bis-difenilfosfinoetano e bis-difenilfosfinoferrocene. Per la riduzione si possono utilizzare, ad esempio, magnesio, zinco, alchillitio, in particolare n-butillitio, trietilammina, trifenilfosfine ecc.

Esempi di adatti sali di Pd e Ni sono costituiti da Pd acetato, Pd cloruro, Ni acetato, Ni cloruro.

Esempi di complessi di Pd e Ni sono costituiti dai complessi bis-(trifenilfosfina)-dicloro; bis-(tributilfosfina)-dicloro; tetrakis-(trifenilfosfina); trifenilfosfina-piperidina-dicloro; bis-(trifenilfosfina)-diacetato; 1,2-bis-

(difenilfosfino)-etano.

Il sostituito R_1 è scelto preferibilmente dal gruppo comprendente perfluoroetile, perfluorobutile, perfluorotile, 4-metilfenile, 4-nitrofenile, 2-naftile e 1-naftile.

Il solvente organico utilizzato nella reazione è preferibilmente scelto dal gruppo comprendente idrocarburi aromatici, in particolare toluene e xilene, ed eteri alifatici, in particolare metilterbutiletere, o aliciclici, in particolare tetraidrofurano, e loro miscele. Il solvente viene impiegato in quantità comprese fra 1 e 10 volumi, preferibilmente fra 2 e 5 volumi, rispetto al composto di formula (II).

La reazione è generalmente condotta ad una temperatura compresa fra 0° e 150°C , preferibilmente fra 20 e 80°C , utilizzando da 1 a 2, preferibilmente da 1,2 a 1,5, equivalenti di arilzinco di formula (III) per equivalente di derivato solfonico di formula (II).

La quantità molare di $\text{Pd}(0)$ o $\text{Ni}(0)$ impiegata rispetto al derivato solfonico di formula (II) varia da 0,01 a 0,05 ed è preferibilmente 0,02.

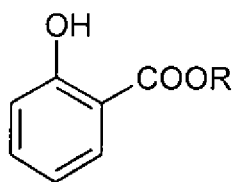
Il composto di formula (I) viene generalmente ottenuto con rese $>70\%$ dopo filtrazione dalla miscela di reazione, addizione di acqua, separazione delle fasi, evaporazione del solvente della fase organica ed essiccamento. Se necessario si può procedere ad ulteriore purificazione per cristallizzazione o per cromatografia su gel di silice.

Alternativamente il prodotto ottenuto può essere saponificato a dare il corrispondente acido 2-(4-metilfenil)-benzoico.

I composti arilzinco di formula (III) possono essere preparati, secondo tecniche note, a partire dai corrispondenti alogenuri arilici.

Il derivato solfonico di formula (II) è a sua volta preparato mediante la

reazione di un salicilato alchilico di formula (IV)



(IV)

in cui R è C₁₋₆alchile, con un solfonilcloruro di formula R¹SO₂Cl, in cui R¹ è definito come per i composti di formula (II), in un solvente organico ed in presenza di una base.

Il solvente organico utilizzato per tale reazione è scelto dal gruppo comprendente idrocarburi aromatici eventualmente clorurati, acetati di C₁₋₄alchile, C₁₋₄ alogenoalcani e C₁₋₆chetoni alifatici e aliciclici, e loro miscele. Tale solvente viene impiegato in quantità comprese fra 1 e 10 volumi, preferibilmente fra 2 e 5 volumi, rispetto al composto (IV). Esempi non limitativi di adatti solventi sono costituiti da toluene, xilene, etile acetato, butile acetato, acetone, metiletilchetone, cicloesانونe, clorobenzene e cloruro di metilene.

La reazione è generalmente condotta ad una temperatura variabile da -20° a 50°C, preferibilmente da 0° a 30°C, utilizzando da 1 a 2 equivalenti di R¹SO₂Cl e da 1 a 2, preferibilmente da 1,2 a 1,5, equivalenti di base per equivalente di salicilato alchilico di formula (IV).

La base utilizzata nella reazione suddetta è scelta dal gruppo comprendente ossidi, idrossidi, carbonati e bicarbonati di metalli alcalini, quali sodio, potassio, litio, e ammine terziarie, quali trietilammina, diisopropilettilammina, N-metilmorfolina, diazabiccicloottano.

Il derivato solfonico di formula (II) viene generalmente ottenuto con rese >80% per addizione di acqua alla miscela di reazione, separazione delle fasi, evaporazione della fase organica ed essiccamento. Se necessario il derivato di formula (II) può essere purificato per cristallizzazione da solventi quali n-esano, n-eptano, ligroine, metanolo, etanolo, isopropanolo, n-butanolo, ecc.

La strategia sintetica prescelta per il processo secondo la presente invenzione è stata quella di partire da materie prime poco costose, disponibili sul mercato in grande quantità e che consentissero la formazione del derivato bifenilico attraverso una reazione catalizzata da complessi organometallici. Il derivato benzoico funzionalizzato in posizione due meno costoso e disponibile sul mercato è costituito dall'acido salicilico e dai suoi esteri.

La resa e la selettività ottenute facendo reagire un derivato solfonico dell'acido salicilico con un composto arilzinco sono risultate sorprendentemente elevate alla luce di quanto era stato riportato nella tecnica anteriore.

Le caratteristiche e i vantaggi del procedimento secondo l'invenzione risulteranno maggiormente dagli esempi forniti qui di seguito a titolo illustrativo e non limitativo.

Esempio 1: preparazione di p-tolilzinco bromuro

Ad una miscela di magnesio metallico (1.5 g, 60 mmoli) e tetraidrofurano anidro (30 ml), mantenuta all'ebollizione sotto atmosfera inerte (azoto), si addiziona una soluzione di p-bromotoluene (10.8 g, 65 mmoli) in tetraidrofurano anidro (20 ml). Dopo 1 ora si aggiunge una soluzione di zinco cloruro anidro (11.4 g, 83 mmoli) in tetraidrofurano anidro (60 ml); si mantiene in agitazione per 1 ora osservando la precipitazione di p-tolilzinco bromuro. La sospensione così ottenuta può essere utilizzata nel passaggio successivo.

Esempio 2: preparazione di 2-[1-(perfluorobutan)solfonilossi]benzoato di metile

Ad una miscela di metile salicilato (50 g; 328 mmoli), 1-(perfluorobutan)solfonilfluoruro (149 g; 493 mmoli) e acetonitrile (800 ml), mantenuta sotto atmosfera inerte (azoto), si aggiunge in circa 20', trietilammina (50 g; 493 mmoli). La massa si scalda a $40 \div 45^{\circ}\text{C}$ e si mantiene a questa temperatura fino a completezza (12 ore), si evapora sotto vuoto il solvente, fino a residuo, quindi si riprende con 400 ml di una miscela acqua-toluene 50:50. Si separano le fasi: la fase organica si lava due volte con 100 ml di acqua mentre la fase acquosa si estrae con 100 ml di toluene. Le fasi organiche riunite si seccano su sodio solfato e si evaporano sotto vuoto fino a residuo, ottenendo 2-[1-(perfluorobutan)solfonilossi]benzoato di metile (140 g, purezza 97%, resa 98%).

^1H NMR (DMSO, δ in ppm): 3.88 (s, 3H), 7.53-8.08 (m, 4H)

Esempio 3: preparazione di 2-(metansolfonilossi)benzoato di metile

Ad una soluzione di metile salicilato (200 g, 1310 mmoli) e metansolfonilcloruro (210 g, 1830 mmoli) in toluene (600 ml), raffreddata a $5 \div 10^{\circ}\text{C}$ e mantenuta sotto atmosfera inerte (azoto), si aggiunge lentamente (circa 1 ora) trietilammina (192 g, 1900 mmoli). La miscela si tiene in agitazione 20 ore, quindi si versa in acqua (1500 ml) e si separano le fasi. La fase acquosa si estrae due volte con 250 ml di toluene. Le fasi organiche riunite si lavano due volte con 250 ml di acqua, si seccano su sodio solfato quindi si evaporano sotto vuoto fino a residuo che per ricristallizzazione da isopropanolo (590 ml) fornisce 2-(metansolfonilossi)benzoato di metile (280 g, 99.8% di purezza, resa 89%).

^1H NMR (CDCl_3 , δ in ppm) 2.94 (s, 3H), 3.59 (s, 3H); 7.02-7.66 (m, aromatici, 4H).

Massa-EI m/e (%): 230 (M^+), 199, 152, 135, 120, 92.

Esempio 4: preparazione di 2-(4-metilfenil)benzoato di metile

Una miscela di di palladio trisdibenzilidenacetone (0.35 g, 3.9 mmoli), difenilfosfinoferrocene (0.21 g, 3.9 mmoli) e tetraidrofurano anidro (25 ml), si porta, sotto atmosfera inerte, alla temperatura interna di 40°C. Dopo 30' si aggiunge, a 40°C, 2-[1-(perfluorobutan)solfonilossi]benzoato di metile (15.3 g, 35 mmoli), preparato come descritto nell'Esempio 2. Dopo 1 ora questa miscela viene aggiunta ad una sospensione di p-tolilzinco bromuro preparata come descritto nell'Esempio 1. La miscela risultante viene mantenuta alla temperatura di ebollizione fino a completezza (12 ore), raffreddata a 25°C quindi versata in una soluzione di acqua (100 ml) e acido cloridrico 37% (25 ml): separate le fasi, la fase organica viene dibattuta con una miscela acqua-diclorometano; le fasi vengono nuovamente separate e quella organica viene evaporata sotto vuoto fino a residuo, ottenendo 2-(4-metilfenil)benzoato di metile come olio (4 g, resa 50%).

$^1\text{HNMR}$ (DMSO, δ in ppm): 2,34(s, 3H); 3.59(s, 3H); 7,19-7.75(m, aromatici, 8H).

Massa-EI m/e (%): 226 (M^+), 212, 195, 165, 152, 139.

Esempio 5: preparazione di 2-(4-metilfenil)benzoato di metile

Una miscela di Pd-C 10% (0.89 g, 0.84 mmoli), trifenilfosfina (0.43 g, 1.7 mmoli) e tetraidrofurano anidro (25 ml), si porta, sotto atmosfera inerte, alla temperatura interna di 40°C. Dopo 30' si aggiunge, a 40°C, 2-[1-(perfluorobutan)solfonilossi]benzoato di metile (19.1 g, 44 mmoli) preparato come descritto nell'Esempio 2. Dopo 1 ora questa miscela viene aggiunta ad una sospensione di p-tolilzinco bromuro preparata come descritto nell'Esempio 1. La

miscela risultante viene mantenuta alla temperatura di ebollizione fino a completezza (23 ore), raffreddata a 25°C quindi versata in una soluzione di acqua (100 ml) e acido acetico glaciale (6 g): separate le fasi, la fase organica viene dibattuta con una miscela acqua-diclorometano (70 ml; 50:50); le fasi vengono nuovamente separate e quella organica viene evaporata sotto vuoto fino a residuo, ottenendo 2-(4-metilfenil)benzoato di metile come olio (5 g, resa 50%).

Esempio 6: preparazione di 2-(4-metilfenil)benzoato di metile

Una miscela di palladio cloruro (0.15 g, 0.84 mmoli), trifenilfosfina (0.55 g, 2.1 mmoli) e tetraidrofurano anidro (25 ml), si porta, sotto atmosfera inerte, alla temperatura di ebollizione (67°C). Dopo 90' si aggiunge 2-[1-(perfluorobutan)solfonilossi]benzoato di metile (19.1 g, 44 mmoli) preparato come descritto nell'Esempio 2. Dopo 1 ora questa miscela viene aggiunta ad una sospensione di p-tolilzinco bromuro preparata come descritto nell'Esempio 1. La miscela risultante viene mantenuta alla temperatura di ebollizione fino a completezza (72 ore), raffreddata a 25°C quindi versata in una soluzione di acqua (100 ml) e acido cloridrico 37% (25 ml): separate le fasi, la fase organica viene dibattuta con una miscela acqua-diclorometano (70 ml; 50:50); le fasi vengono nuovamente separate e quella organica viene evaporata sotto vuoto fino a residuo, ottenendo 2-(4-metilfenil)benzoato di metile come olio (7.8 g, resa 79%).

Esempio 7: preparazione di 2-(4-metilfenil)benzoato di metile

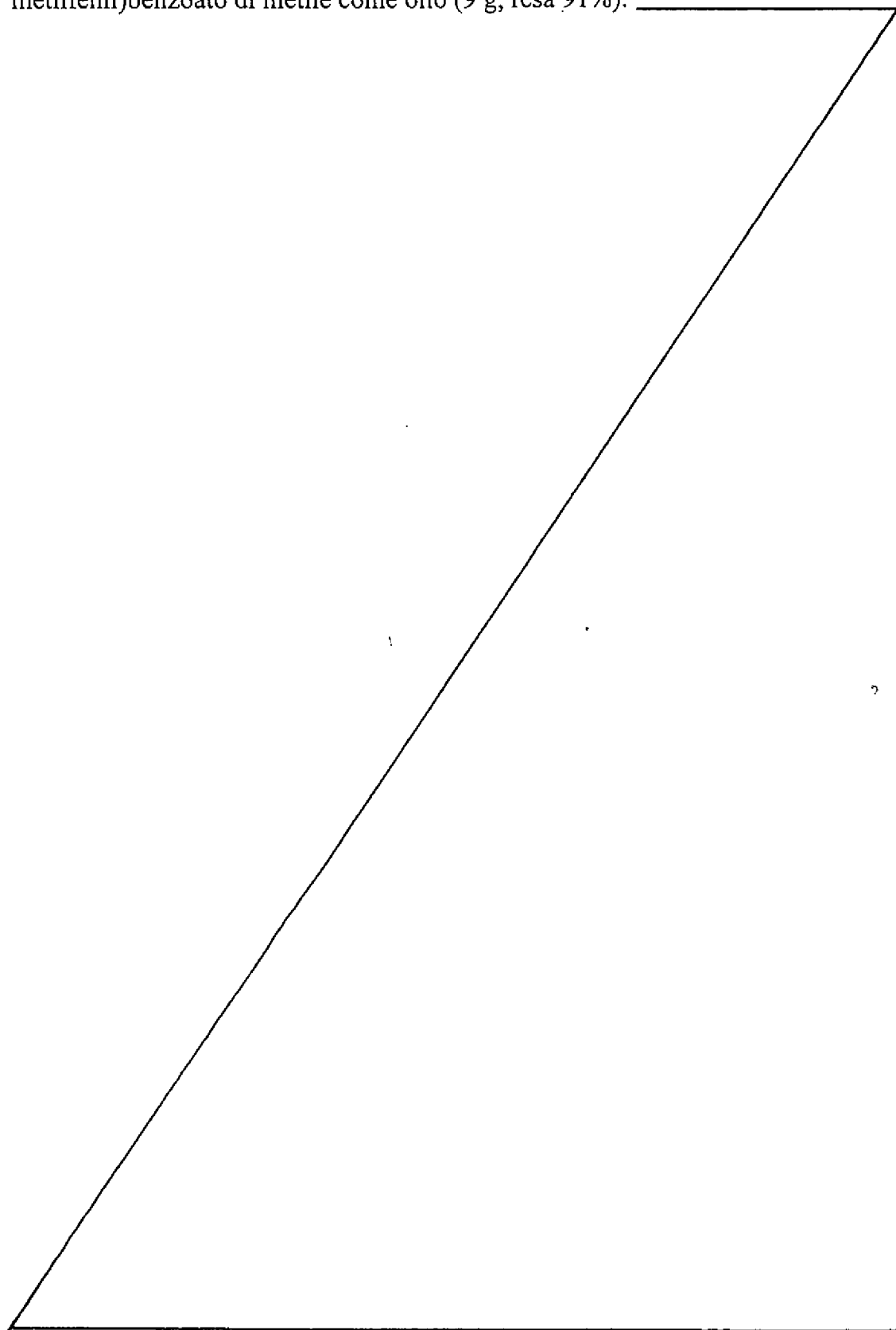
Ad una miscela di nichel cloruro (0.11 g, 0.85 mmoli), trifenilfosfina (0.44 g, 1.7 mmoli), e tetraidrofurano anidro (25 ml), a temperatura ambiente e sotto atmosfera inerte (azoto), viene aggiunto n-butillitio 1.6 M (1.1 ml; 1.7 mmoli); la

miscela viene mantenuta sotto agitazione per 15', quindi viene aggiunto 2-(metansolfonilossi)benzoato di metile (10.1 g, 44 mmoli, preparato come descritto nell'Esempio 3) sciolto in tetraidrofurano anidro (10 ml). Dopo altri 15' sotto agitazione, la miscela risultante viene aggiunta ad una sospensione di p-tolilzinco bromuro preparata come descritto nell'Esempio 1, a cui e' stato preventivamente addizionato litio cloruro (2.3 g, 54 mmoli). La miscela risultante viene mantenuta a temperatura ambiente per 12 ore, quindi versata in una soluzione di acqua (100 ml) e acido cloridrico 37% (25 ml); separate le fasi, la fase organica viene dibattuta con una miscela acqua-diclorometano (50 ml; 50:50); le fasi vengono nuovamente separate e quella organica viene seccata su sodio solfato ed evaporata sotto vuoto fino a residuo, ottenendo 2-(4-metilfenil)benzoato di metile come olio (8.2 g, resa 82%).

Esempio 8: preparazione di 2-(4-metilfenil)benzoato di metile

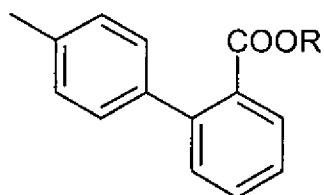
Ad una miscela di nichel cloruro (0.11 g, 0.85 mmoli), trifenilfosfina (0.44 g, 1.7 mmoli), e tetraidrofurano anidro (25 ml), a temperatura ambiente e sotto atmosfera inerte (azoto), viene aggiunto n-butillitio 1.6 M (1.1 ml; 1.7 mmoli); la miscela viene mantenuta sotto agitazione per 15', quindi viene aggiunto 2-[1-(perfluorobutan)solfonilossi]benzoato di metile (19.1 g, 44 mmoli, preparato come descritto nell'Esempio 2) sciolto in tetraidrofurano anidro (10 ml). Dopo altri 15' sotto agitazione, la miscela risultante viene aggiunta ad una sospensione di p-tolilzinco bromuro preparata come descritto nell'Esempio 1, a cui e' stato preventivamente addizionato del litio cloruro (2.3 g, 54 mmoli). La miscela risultante viene mantenuta a temperatura ambiente per 12 ore, quindi versata in una soluzione di acqua (100 ml) e acido cloridrico 37% (25 ml); separate le fasi, la fase organica viene dibattuta con una miscela acqua-diclorometano (50 ml;

50:50); le fasi sono nuovamente separate e quella organica viene seccata su sodio solfato ed evaporata sotto vuoto fino a residuo, ottenendo 2-(4-metilfenil)benzoato di metile come olio (9 g, resa 91%).



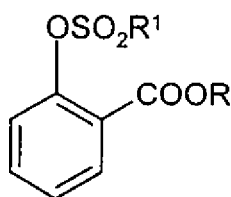
RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di esteri dell'acido 2-(4-metilfenil)benzoico di formula (I)



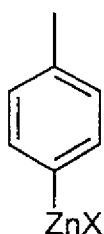
(I)

in cui R è un C₁₋₆alchile, comprendente la reazione di un derivato solfonico di formula (II)



(II)

in cui R è come sopra definito e R¹ è scelto dal gruppo comprendente C₁₋₆alchile eventualmente perfluorurato e C₆₋₁₀arile eventualmente sostituito, con un composto arilzinco di formula (III)



(III)

in cui X è un alogeno scelto fra cloro, bromo e iodio, in un solvente organico e in presenza di un catalizzatore a base di palladio (0) o nickel (0).

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui detto catalizzatore è scelto dal gruppo comprendente Pd o Ni elementari eventualmente supportati, complessi di Pd o Ni con leganti sia preformati sia generati in situ per riduzione di sali di Pd(II) o Ni(II) in presenza di leganti.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, in cui detti leganti sono scelti dal gruppo comprendente derivati di fosforo (III), quali trifenilfosfina, tritolilfosfina, tributilfosfina, 1,2-bis-difenilfosfinoetano, bis-difenilfosfinoferrocene.

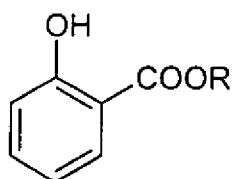
4. Procedimento secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, in cui R¹ è scelto dal gruppo comprendente perfluoroetile, perfluorobutile, perfluorottile, 4-metilfenile, 4-nitrofenile, 2-naftile e 1-naftile.

5. Procedimento secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, in cui detto solvente organico è scelto dal gruppo comprendente idrocarburi aromatici, in particolare toluene e xilene, ed eteri alifatici, in particolare metilterbutiletere, o aliciclici, in particolare tetraidrofurano, e loro miscele.

6. Procedimento secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, in cui la reazione è condotta ad una temperatura compresa fra 0° e 150°C, utilizzando da 1 a 2 equivalenti di arilzinco di formula (III) per equivalente di derivato solfonico di formula (II).

7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui la quantità molare di Pd(0) o Ni(0) rispetto al derivato solfonico di formula (II) varia da 0,01 a 0,05.

8. Procedimento secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, in cui detto derivato solfonico di formula (II) è ottenuto mediante la reazione di un salicilato alchilico di formula (IV)



(IV)

in cui R è C₁₋₆alchile, con un solfonilcloruro di formula R¹SO₂Cl, in cui R¹ è definito come nella rivendicazione 1, in un solvente organico ed in presenza di una base.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, in cui detto solvente organico è scelto dal gruppo comprendente idrocarburi aromatici eventualmente clorurati, acetati di C₁₋₄alchile, C₁₋₄alogenoalcani e C₁₋₆chetoni alifatici e aliciclici, e loro miscele.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui detta reazione è condotta ad una temperatura variabile da -20° a 50°C.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 10, in cui si utilizzano da 1 a 2 equivalenti di R¹SO₂Cl e da 1 a 2 equivalenti di base per equivalente di salicilato alchilico di formula (IV).

12. Procedimento secondo una qualunque delle rivendicazioni da 8 a 11, in cui detta base è scelta dal gruppo comprendente ossidi, idrossidi, carbonati e bicarbonati alcalini e ammine terziarie, quali trietilammina, diisopropilettilammina,

N-metilmorfolina, diazabicloottano.

Milano, 13 aprile 1999

Il Mandatario
(Ferreccio Rinaldo)
di Bianchetti • Bracco • Minoja s.r.l.