



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900560683
Data Deposito	04/12/1996
Data Pubblicazione	04/06/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	C		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI DELL'ACIDO 5-AMMINO-2, 4, 6TRIIODO-1, 3-BENZENEDICARBOSSILICO

5102 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MS/sm "PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI DERIVATI DELL'ACIDO 5-AMMI-
NO-2,4,6-TRIIODO-1,3-BENZENEDICARBOSSILICO"

a nome: DIBRA S.p.A.

con sede in: Milano

* * *

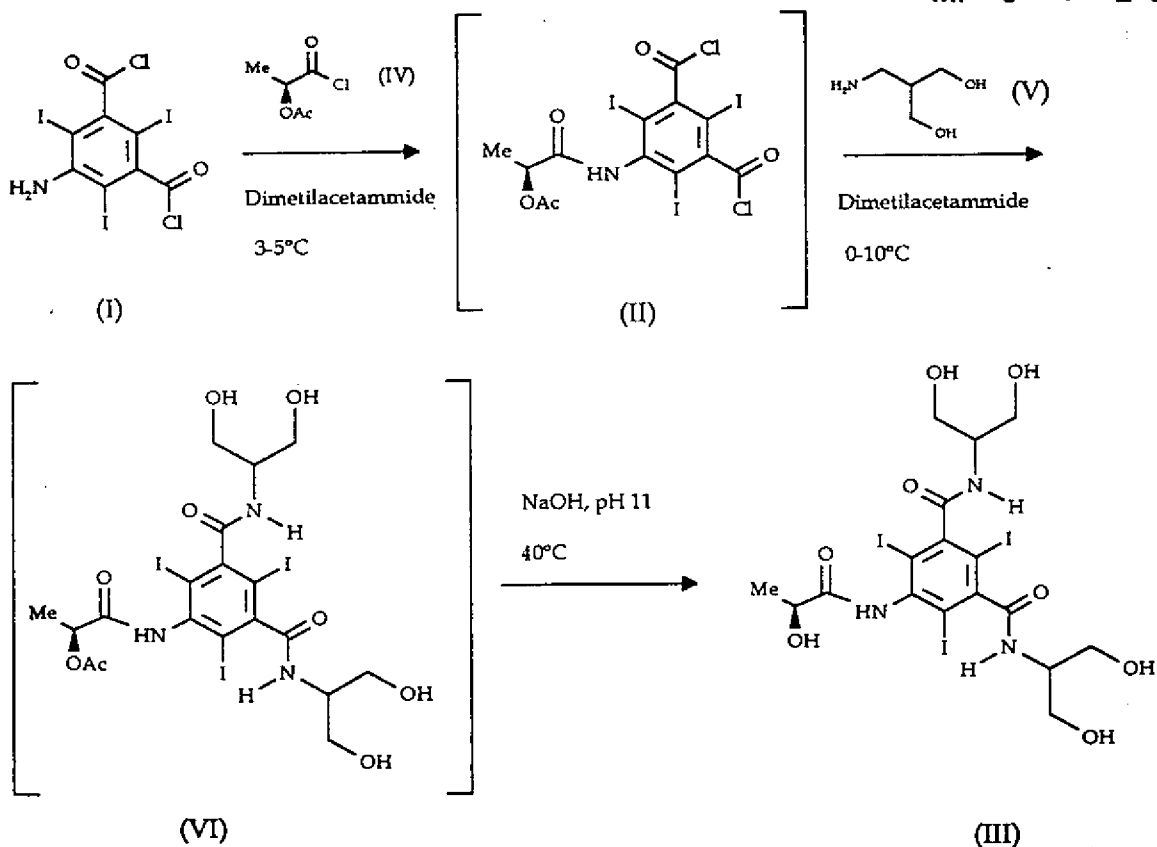
La presente invenzione riguarda un processo di sintesi della (S)-
N,N'-bis[(2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-5-[[[(2-idrossi-1-ossopro-
pil]ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide (III), in un unico
passaggio a partire dal dicloruro dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-
benzendicarbossilico (composto di formula I), secondo i passaggi
sintetici illustrati nello Schema 1.

04 DIC. 1996

~~4 DIC. 1986~~

Schema 1

MI 96 A 2545



Il composto di formula (III), più noto con il nome di Iopamidolo, costituisce uno dei mezzi di contrasto radiografici di tipo non-ionico più venduti nel mondo e la sua sintesi è stata descritta nel brevetto GB 1472050.

Tale sintesi prevede i passaggi già rappresentati nello Schema 1, comportanti però l'isolamento dell'intermedio (II), la cui purificazione risulta necessaria per i seguenti motivi:

- la presenza di acido cloridrico come sottoprodotto della reazione che può reagire nel passaggio successivo con il 2-ammino-1,3-propandiolo (serinolo);
- presenza dell'eccesso di cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico che può reagire anch'esso con il serinolo;
- necessità di eliminare i sottoprodotti acidi derivati dell'acido 5-ammino-2,4,6,-triiodobenzoico.

Abbiamo sorprendentemente trovato, ed è l'oggetto della presente invenzione, che l'aggiunta di ammine terziarie di formula generale $NR_1R_2R_3$, in cui

R_1, R_2, R_3 indipendentemente fra loro, corrispondono a un gruppo alchilico (C_1-C_{12}), lineare o ramificato, oppure a un alchil(C_1-C_3)arile(C_6-C_{10}) o a un gruppo alchenilico (C_1-C_4),

nella reazione di formazione del composto di formula (II) a partire dal composto di formula (I), rende possibile idrolizzare e neutralizzare l'eccesso del cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico di formula (IV) in modo tale da renderlo chimicamente inerte e quindi

procedere nel processo di sintesi senza il suo isolamento.

L'ammina aggiunta è in quantità pari a un eccesso del 3-15% rispetto alla quantità molare di cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico di formula (IV) della reazione.

Particolarmente preferite risultano essere le ammine sostituite con gruppi alchilici lineari, e tra queste la trietilammina, la tripropilammina e la tributilammina, diisopropilettilammina oppure tra le ammine a struttura mista risultano preferite quelle sostituite con catene di tipo alchilaromatico, come per esempio il gruppo benzile, ad es. la dietilbenzilammina, oppure con catene alchiliche contenenti insaturazioni, come per esempio il gruppo allile.

Il processo, oggetto della presente invenzione, risulta particolarmente vantaggioso in quanto semplifica in modo importante, dal punto di vista industriale, il processo di sintesi del composto di formula (III).

L'aggiunta dell'ammina viene eseguita diluendo la soluzione alla concentrazione richiesta per la reazione successiva.

L'aggiunta viene effettuata lentamente in modo che la temperatura della miscela di reazione resti compresa tra 0° e 30°C, per evitare che il calore di idrolisi e di neutralizzazione degli acidi presenti nell'ambiente di reazione, produca la formazione di sottoprodotti indesiderati. Generalmente, il tempo di aggiunta varia tra 2 e 8 ore.

L'idrolisi dell'eccesso del composto di formula (IV) avviene utilizzando la quantità d'acqua necessaria che è contenuta nell'ammina terziaria aggiunta, oppure nel caso che l'ammina sia anidra, viene

aggiunta direttamente alla soluzione.

Per assicurare la quantità di acqua necessaria all'idrolisi si opera, come già citato precedentemente, con un eccesso del 3-15% rispetto alla stechiometria della reazione.

L'impiego di basi inorganiche non risulta ugualmente vantaggioso perché reagirebbero molto lentamente a causa della loro insolubilità nella soluzione organica. Inoltre i sali ottenuti dall'idrolisi del composto di formula (IV) costituirebbero un corpo di fondo difficilmente filtrabile e lavabile, provocando inevitabili perdite di resa.

Al contrario le basi organiche da noi impiegate, risultano miscibili nella soluzione di fine reazione del composto di formula (II), ottenendo in poco tempo un'idrolisi e neutralizzazione del composto di formula (IV).

Tra queste risulta particolarmente preferita la trietilammina che produce un cloridrato insolubile per il 90% circa nella soluzione. Infatti il cloridrato precipitato viene così rimosso per filtrazione e facilmente lavato con il solvente di reazione (dimetilacetammide).

L'utilizzo, quindi, di ammine terziarie permette di procedere al passaggio successivo senza l'isolamento del composto di formula (II), evitando la possibile formazione di sottoprodotti dovuti alla reattività del composto di formula (IV) con i gruppi amminici e ossidrilici presenti sul nucleo aromatico.

Inoltre le stesse ammine terziarie, già presenti nell'ambiente di reazione, possono agire da basi nella reazione successiva tra il composto di formula (II) e il 2-ammino-1,3-propandiololo a formare il

composto (VI), come già descritto nel brevetto GB 1472050, rispetto allo stechiometrico.

La dimetilacetammide (DMAC) presente nell'ambiente di reazione viene quindi rimossa prima della reazione di idrolisi a dare il composto (III) per distillazione sotto vuoto e si diluisce con acqua il residuo ottenuto.

Sono impiegabili diverse metodiche di recupero delle ammine terziarie utilizzate nei passaggi sintetici dello Schema 1, comprendenti le seguenti tecniche di purificazione:

1) Passaggio di formazione del composto (VI) a partire dal composto (II)

I sali tra l'ammina terziaria e l'acido 2-(acetilossi)propionico, l'acido acetico, l'acido lattico e l'acido cloridrico sono eluiti su una batteria di resine costituita da una colonna contenente una resina cationica del tipo Amberjet^(R) 1200, rigenerata in forma acida o in forma sodica e una colonna anionica del tipo Relite^(R) MG 1; in tal modo si dissala la soluzione ottenuta dopo amidazione eliminando sia i sali generati dalla reazione d'ammidazione che quelli prodotti dalla reazione di sintesi del composto di formula (II).

Alternativamente è sempre possibile impiegare un letto misto delle resine con le medesime caratteristiche. In ogni caso sono impiegabili resine anioniche o cationiche prodotte da altre case con caratteristiche simili di tipo gel o macroporose reticolate.

2) Idrolisi del prodotto (VI) a dare il composto (III)

In questo caso è prevista la idrolisi, come descritto

precedentemente per deacetilare il sostituito in posizione 5 dell'anello aromatico.

In tale circostanza le ammine sono recuperabili attraverso una semplice operazione di separazione di fasi dove quella organica corrisponde a quella contenente l'ammina terziaria oppure per distillazione di un azeotropo con acqua, quando le ammine usate lo permettano.

Utilizzando il processo dell'invenzione si ha un risparmio netto di un passaggio sintetico, che consente di preparare il composto di formula (III) con maggior rese e in modo vantaggioso dal punto di vista industriale.

Il procedimento secondo la presente invenzione è applicabile in generale ai mezzi di contrasto iodurati non ionici derivati dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossilico e recanti un residuo acilammino in posizione 5, pertanto è un oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione di mezzi di contrasto iodurati non ionici derivati dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossilico e recanti un residuo acilammino in posizione 5, che comprende i seguenti passaggi senza isolare alcun intermedio:

- a) reazione del dicloruro dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossilico con un cloruro acilico, contenente gruppi idrossi protetti sotto forma di estere a dare una soluzione del dicloruro dell'acido 5-acilammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossilico in dimetilacetammide;
- b) alla soluzione grezza ottenuta dal passaggio a) viene aggiunta una

ammina terziaria di formula $NR_1R_2R_3$, dove R_1 , R_2 e R_3 , indipendentemente fra loro sono un gruppo alchilico C_1-C_{12} lineare o ramificato, alchil(C_1-C_3)arile(C_6-C_{10}), alchenile C_1-C_4 in quantità pari a un eccesso del 3-15% rispetto alla quantità molare di cloruro acilico in un tempo di aggiunta tale da mantenere la temperatura della reazione tra 0 e 30°C;

c) alla soluzione ottenuta nella fase b) viene aggiunto un amminoalcol a dare la corrispondente N,N'-bis[2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossammide] che, senza essere isolata viene sottoposta a idrolisi con liberazione dei gruppi idrossi protetti.

Esempi di detti mezzi di contrasto sono iopromide, iosimide, ioversol, iotriside, iohexol, iopentol, ioxilan, iobitridol, iomeprolo

Inoltre la facile applicazione industriale delle tecniche descritte permette di ottenere un processo standardizzato e riproducibile in qualità e resa.

I seguenti esempi hanno lo scopo di illustrare le migliori condizioni sperimentali per attuare il processo, oggetto dell'invenzione.

ESEMPIO 1

Dicloruro dell'acido (S)-5-[[2-(acetilossi)-1-ossopropil]amminol]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossilico (II)

A) Preparazione di una soluzione grezza di dicloruro dell'acido (S)-5-[[2-(acetilossi)-1-ossopropil]ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossilico in DMAC

700 g del cloruro dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzen-

dicarbossilico (preparato secondo la procedura descritta nel brevetto GB 1472050) sono sciolti a temperatura ambiente e sotto agitazione, in 1 kg di dimetilacetammide. Quindi si aggiungono 288 g del cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico (preparato secondo la procedura descritta in GB 1472050) in 4 h mantenendo la temperatura compresa tra 8-15°C. La reazione è completa dopo essere rimasta per 30-40 h a una temperatura compresa tra 6-15°C.

ESEMPIO 2

(S)-N,N'-bis[(2-idrossi-1-idrossimetil)etil]-5-[[2-idrossi-1-ossopro-
pillamminol]-2,4,6-triodo-1,3-benzendicarbossammide (III)

680 g della soluzione A) dell'Esempio 1 contenenti rispettivamente: 285,6 g del composto 1A), 19,8 g di acido cloridrico, 37,6 g di cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico, e 337 g di DMAC sono raffreddati alla temperatura di 0-5°C.

Si caricano lentamente 105,6 g di trietilammina al 100% in modo tale da salificare l'acido cloridrico presente e eventualmente gli acidi derivati dall'idrolisi del cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico.

A fine aggiunta si lascia in agitazione alla temperatura tra 0-5°C per favorire la precipitazione del cloridrato della trietilammina.

Si filtra il cloridrato di trietilammina lavando con 600 g di DMAC.

Si raffredda la soluzione a una temperatura inferiore a 5°C, si caricano 153 g di 2-ammino-1,3-propandiolo.

Si lascia completare la reazione mantenendo al soluzione tra 10-15°C per 8 ore. Si distilla poi la maggior parte del solvente di

reazione a 95°C e 10 mbar fino ad ottenere un residuo viscoso, che viene diluito a caldo con acqua deionizzata.

La soluzione ottenuta viene eluita su 800 mL di resina cationica Amberjet^(R) 1200 rigenerata in forma acida e 650 mL di Relite^(R) MG 1 rigenerata come base libera che compongono una batteria di letti stratificati. Lavando con 1,5 l di acqua deionizzata.

La soluzione ottenuta viene portata a 35°C e si aggiungono 120 g di idrossido di sodio al 30% (p/p) e si mantiene sotto agitazione per 7 ore per ottenere la saponificazione dell'estere acetico del prodotto desiderato. Si acidifica a pH 6,5 con 50 g di acido cloridrico al 34% (p/p) per fermare la saponificazione.

La soluzione grezza ottenuta viene trattata secondo la procedura descritta nel brevetto GB 1472050.

Resa del composto di formula (III) partendo dal composto di formula (I) = 78%

Gli spettri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR e MS sono consistenti con quelli riportati in letteratura

ESEMPIO 3

Variante all'Esempio 2

680 g della soluzione A) dell'Esempio 1 contenenti rispettivamente: 285,6 g del composto 1A), 19,8 g di acido cloridrico, 37,6 g di cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico, e 337 g di DMAC sono raffreddati alla temperatura di 0-5°C.

Si caricano lentamente 190,5 g di trietilammina al 100% diluiti in 400 g di DMAC in modo tale da salificare l'acido cloridrico presente e

eventualmente gli acidi derivati dall'idrolisi del cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico.

A fine aggiunta si lascia in agitazione alla temperatura tra 0-5°C per favorire la precipitazione del cloridrato della trietilammina.

Si filtra il cloridrato di trietilammina lavando con 200 g di DMAC.

Si raffredda la soluzione a una temperatura inferiore a 5°C, si caricano 84 g di 2-ammino-1,3-propandiolo. Si lascia completare la reazione mantenendo la soluzione tra 10-15°C per 8 ore.

Si filtra quindi il cloridrato di trietilammonio precipitato lavando con 200 g di DMAC.

Si distilla poi la maggior parte del solvente di reazione a 95°C e 10 mbar fino ad ottenere un residuo viscoso, che viene diluito a caldo con acqua deionizzata.

La soluzione ottenuta viene eluita su 800 mL di resina cationica Amberjet^(R) 1200 rigenerata in forma acida e 650 mL di Relite^(R) MG 1 rigenerata come base libera che compongono una batteria di letti stratificati, lavando con 1,5 l di acqua deionizzata.

La soluzione ottenuta viene portata a 35°C e si aggiungono 120 g di idrossido di sodio al 30% (p/p) e si mantiene sotto agitazione per 7 ore per ottenere la saponificazione dell'estere acetico del prodotto desiderato. Si acidifica a pH 6,5 con 50 g di acido cloridrico al 34% (p/p) per fermare la saponificazione.

La soluzione grezza ottenuta viene trattata secondo la procedura descritta nel brevetto GB 1472050.

Resa del composto di formula (III) partendo dal composto di formula

(I) = 85%

ESEMPIO 4

Variante all'Esempio 2

680 g della soluzione A) dell'esempio 1 contenenti rispettivamente: 285,6 g del composto 1A), 19,8 g di acido cloridrico, 37,6 g di cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico, e 337 g di DMAC sono raffreddati alla temperatura di 0-5°C.

Si caricano lentamente 269,7 g di tripropilammina al 100% diluiti in 400 g di DMAC in modo tale da salificare l'acido cloridrico presente e eventualmente gli acidi derivati dall'idrolisi del cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico.

Si raffredda la soluzione a una temperatura inferiore a 5°C, si caricano 84 g di 2-ammino-1,3-propandiolo. Si lascia completare la reazione mantenendo al soluzione tra 10-15°C per 8 ore.

Si distilla poi la maggior parte del solvente di reazione a 95°C e 10 mbar fino ad ottenere un residuo viscoso, che viene diluito a caldo con acqua deionizzata.

La soluzione ottenuta viene portata a 35°C e si aggiungono 371 g di idrossido di sodio al 30% (p/p) e si mantiene sotto agitazione per 7 ore per ottenere la saponificazione dell'estere acetico del prodotto desiderato. A fine reazione si separa la fase organica superiore contenente tripropilammina e tracce di DMAC.

La fase acquosa è la soluzione grezza del composto di formula (III) che viene quindi trattata secondo la procedura descritta nel brevetto GB 1472050.

Resa del composto di formula (III) partendo dal composto di formula

(I) = 81%

ESEMPIO 5

Variante all'Esempio 4

680 g della soluzione A) dell'Esempio 1 contenenti rispettivamente: 285,6 g di (S)-5-[[2-(acetilossi)-1-ossopropil]ammino]2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossilico, 19,8 g di acido cloridrico, 37,6 g di cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico, e 337 g di DMAC sono raffreddati alla temperatura di 0-5°C.

Si caricano lentamente 269,7 g di tripropilammina al 100% diluiti in 400 g di DMAC in modo tale da salificare l'acido cloridrico presente e eventualmente gli acidi derivati dall'idrolisi del cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico.

Si raffredda la soluzione a una temperatura inferiore a 5°C, si caricano 84 g di 2-ammino-1,3-propandiolo. Si lascia completare la reazione mantenendo al soluzione tra 10-15°C per 8 ore.

Si distilla poi la maggior parte del solvente di reazione a 95°C e 10 mbar fino ad ottenere un residuo viscoso, che viene diluito a caldo con acqua deionizzata.

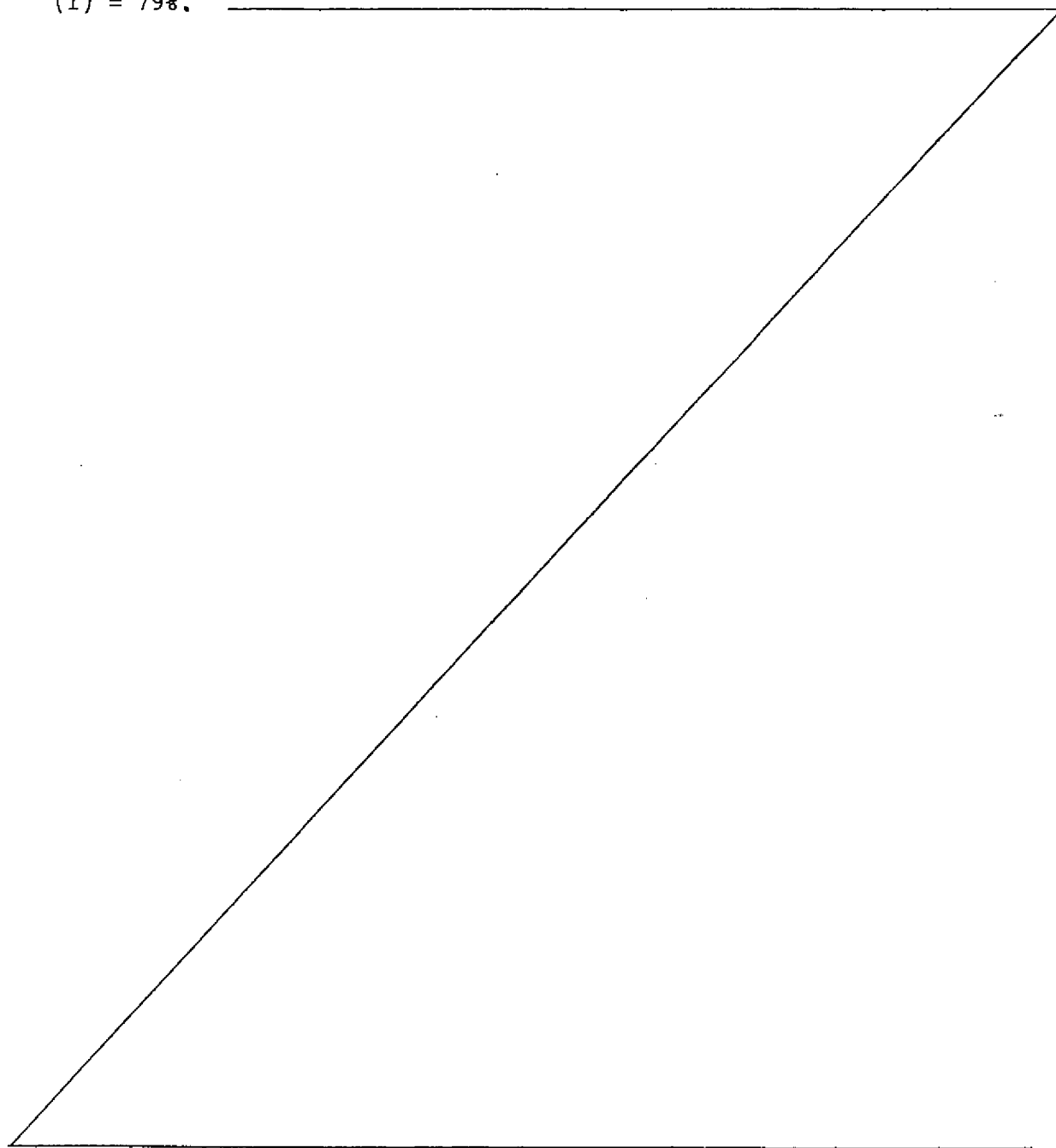
La soluzione ottenuta viene eluita su 1000 mL di resina cationica Amberjet^(R) 1200 rigenerata in forma acida e 850 mL di Relite^(R) MG 1 rigenerata come base libera che compongono un letto misto di resina cationica e anionica, lavando con 1,5 l di acqua deionizzata.

La soluzione ottenuta viene portata a 35°C e si aggiungono 120 g di idrossido di sodio al 30% (p/p) e si mantiene sotto agitazione per 7 ore

per ottenere la saponificazione dell'estere acetico del prodotto desiderato. Si acidifica a pH 6,5 con 50 g di acido cloridrico al 34% (p/p) per fermare la saponificazione.

La soluzione grezza ottenuta viene trattata secondo la procedura descritta nel brevetto GB 1472050.

Resa del composto di formula (III) partendo dal composto di formula (I) = 79%.



RIVENDICAZIONI

1. Processo per la preparazione di mezzi di contrasto iodurati non ionici derivati dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossilico e recanti un residuo acilammino contenente gruppi idrossi in posizione 5, che comprende i seguenti passaggi senza isolare alcun intermedio:

a) reazione del dicloruro dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossilico con un cloruro acilico, contenente gruppi idrossi protetti sotto forma di estere a dare una soluzione del dicloruro dell'acido 5-acilammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossilico in dimetilacetammide;

b) alla soluzione grezza ottenuta dal passaggio a) viene aggiunta una ammina terziaria di formula $NR_1R_2R_3$, dove R_1 , R_2 e R_3 , indipendentemente fra loro sono un gruppo alchilico C_1-C_{12} lineare o ramificato, alchil(C_1-C_3)arile(C_6-C_{10}), alchenile C_1-C_4 in quantità pari a un eccesso del 3-15% rispetto alla quantità molare di cloruro acilico in un tempo di aggiunta tale da mantenere la temperatura della reazione tra 0 e 30°C;

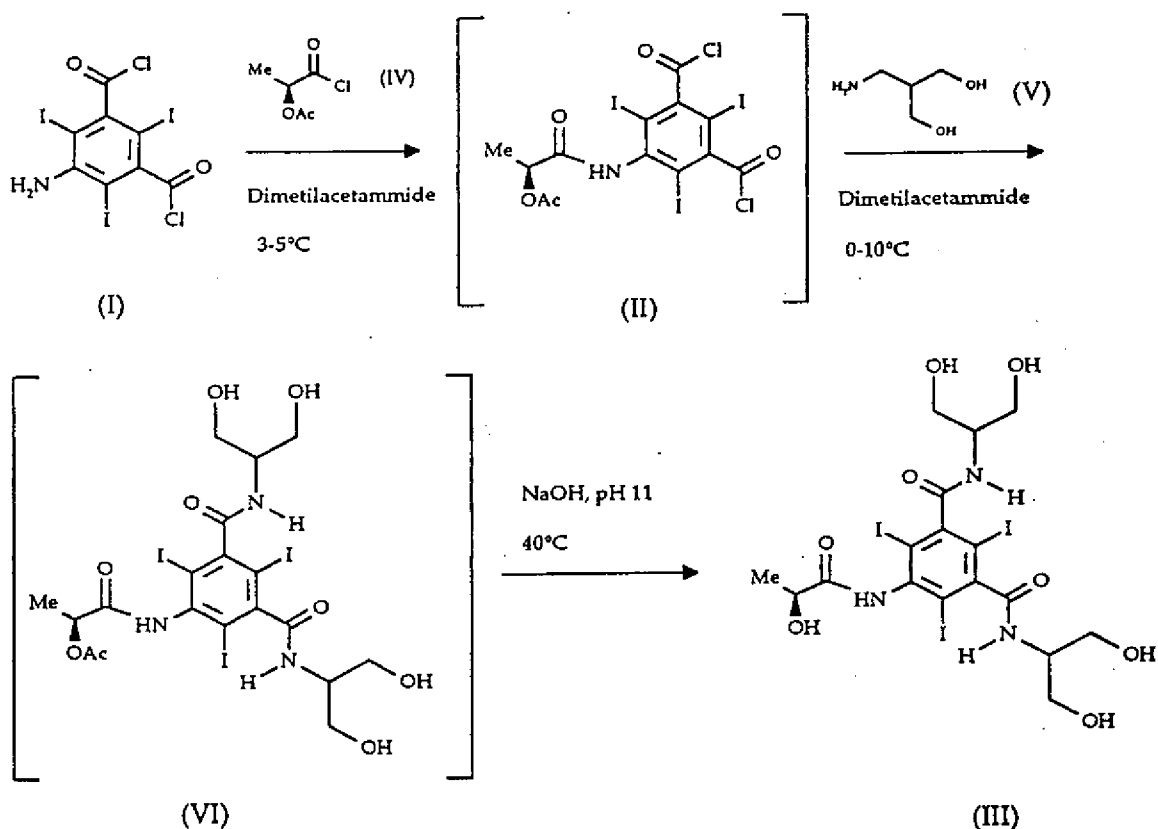
c) alla soluzione ottenuta nella fase b) viene aggiunto un amminoalcol a dare la corrispondente N,N'-bis[2,4,6-triiodo-1,3-benzenedicarbossammide] che, senza essere isolata viene sottoposta a idrolisi con liberazione dei gruppi idrossi protetti.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, nel quale detto mezzo di contrasto è scelto nel gruppo nel gruppo costituito da: iopromide, iosimide, ioversol, iotriside, iohexol, iopentol, ioxilan,

iobitridol, iomeprolo.

3. Processo per la preparazione della (S)-N,N'-bis[[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-5-[[2-(idrossi-1-ossopropil]ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossammide, senza isolare alcun intermedio, comprendente i seguenti passaggi rappresentati nello Schema 1:

Schema 1



- reazione del composto di formula (I), dicloruro dell'acido 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossilico con il cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico in dimetilacetammide a dare una soluzione del composto di formula (II), dicloruro dell'acido (S)-5-[[2-(acetilossi)-1-ossopropil]ammino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossilico in dimetilacetammide;
- alla soluzione grezza ottenuta dal passaggio a) viene aggiunta una

ammina terziaria di formula generale $NR_1R_2R_3$, in cui

R_1, R_2, R_3 indipendentemente fra loro, corrispondono a un gruppo alchilico (C_1-C_{12}), lineare o ramificato, oppure a un alchil(C_1-C_3)arile o a un gruppo alchenilico (C_1-C_4),

in quantità pari a un eccesso del 3-15% rispetto alla quantità molare di cloruro dell'acido (S)-(-)-[2-(acetilossi)]propionico di formula (IV) della reazione e in tempo tale da mantenere la temperatura della miscela di reazione compresa tra 0 e 30°C;

c) alla soluzione ottenuta nella fase b) viene aggiunto il 2-ammino-1,3-propandiolo solido, a dare una soluzione del composto di formula (VI) che, senza venire isolato, viene trasformato nel composto di formula (III) dopo allontanamento del solvente, diluizione con acqua, ed eventuale purificazione cromatografica su resine cationiche e anioniche e reazione di saponificazione in condizioni basiche per aggiunta di NaOH al 30%, a pH 11, per 5-10 h;

d) isolamento del composto di formula (III).

4. Processo secondo la rivendicazione 1 o 3, in cui l'ammina terziaria di formula generale $NR_1R_2R_3$ è scelta nel gruppo costituito da: trietilammina, tripropilammina, tributilammina, dietilbenzilammina, diisopropilettilammina.

5. Processo secondo la rivendicazione 4, in cui l'ammina terziaria di formula generale $NR_1R_2R_3$ è la trietilammina.

6. Processo secondo la rivendicazione 5, in cui la trietilammina, a fine reazione d'ammidazione, viene rimossa per filtrazione come cloridrato di trietilammina.

7. Processo secondo la rivendicazione 1 o 3, in cui l'aggiunta dell'ammina viene eseguita diluendo la soluzione alla concentrazione richiesta per la reazione successiva a una temperatura compresa tra 0°C e 30°C, in un tempo compreso tra 2 - 8 ore.

8. Processo secondo la rivendicazione 1 o 3, in cui l'ammina terziaria aggiunta viene recuperata alla fine del passaggio di formazione del composto (VI) a partire dal composto (II) mediante l'eluizione della soluzione grezza su una batteria di resine costituita da una colonna contenente una resina cationica del tipo Amberjet^(R) 1200 o sua equivalente e una colonna anionica del tipo Relite^(R) MG 1 o sua equivalente.

9. Processo secondo la rivendicazione 8, in cui la batteria di resine è sostituita da un letto misto di resine con le medesime caratteristiche.

10. Processo secondo la rivendicazione 1 o 3, in cui l'ammina terziaria aggiunta viene recuperata durante il passaggio dell'idrolisi del prodotto (VI) a dare il composto (III), attraverso una operazione di separazione di fasi dove quella organica corrisponde a quella contenente l'ammina terziaria.

11. Processo secondo la rivendicazione 10, in cui l'ammina terziaria aggiunta viene recuperata per distillazione di un azeotropo con acqua, quando le ammine usate lo permettano.

Milano, 4 dicembre 1996

Il Mandatario
(Spadaro Marco)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

