



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

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900598531
Data Deposito	23/05/1997
Data Pubblicazione	23/11/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

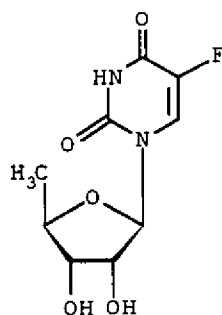
PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UN DERIVATO DELLA DESOSSIURIDINA

Descrizione dell'invenzione industriale a nome PRO.BIO.SINT. s.r.l.

La presente invenzione concerne un procedimento per la preparazione di un derivato della desossiuridina. Più particolarmente, l'invenzione concerne un procedimento per la preparazione di 5'-desossi-5-fluorouridina.

Il composto 5'-desossi-5-fluorouridina è un agente citostatico noto con la sua Denominazione Comune Internazionale *doxifluridina*.

La doxifluridina, avente la formula I,



MI 97 A 1211

(I)

23 MAG 1997

è citata in US 4,071,680, nel quale è descritta una sintesi multi-step che, a partire dalla 5-fluorouridina, implica l'eliminazione del gruppo 5'-ossidrile attraverso il corrispondente 5'-iododerivato, ottenuto impiegando come agente iodurante trifenilfosfito metilioduro, il quale richiede precauzioni particolari per la tossicità del reattivo e per la formazione dei sottoprodotti della reazione.

Il brevetto EP 21.231 descrive la preparazione di doxifluridina per rimozione dei gruppi acilici dai corrispondenti 2',3'-diesteri con acidi carbossilici, cioè dal corrispondente 2',3'-diacetale. Tuttavia, la sintesi del prodotto di partenza implica la sostituzione del gruppo ossidrile con un atomo di bromo e la trasformazione del bromoderivato

nel corrispondente composto desossi per idrogenazione catalitica. Anche in questo caso, la bromurazione è condotta con l'impiego di un composto fosforato, cioè con bromo in presenza di una quantità rilevante di trifenilfosfina.

5 Secondo S. Aymera e P.V. Danenberg (J. Med. Chem. 1982, 25, 999), la 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina viene preparata secondo il metodo di Cook et al. (J. Med. Chem. 1979, 22, 1330), che corrisponde al brevetto US 4,071,680. Lo stesso articolo descrive la trasformazione della 5'-desossi-5'-O-metansolfonilossi-2',3'-O-
10 isopropiliden-5-fluorouridina nel 5'-bromo-5'-desossi-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina con bromuro di litio, ma non indica alcuna ulteriore trasformazione.

D'altro canto, nel sopracitato brevetto EP 21.231, la sostituzione di un atomo di bromo con un atomo di idrogeno viene effettuata per
15 idrogenazione catalitica in presenza di idrossido di potassio su un substrato non contenente il nucleo dell'uracile, essendo quest'ultimo introdotto dopo la preparazione del desossi-zucchero in presenza di una base inorganica forte.

E' stato ora trovato che è possibile sostituire il gruppo ossidrile
20 della 2',3'-isopropiliden-5-fluorouridina con un atomo di iodio, in assenza di composto fosforato, se il suddetto gruppo ossidrile è preventivamente attivato come estere solfonico.

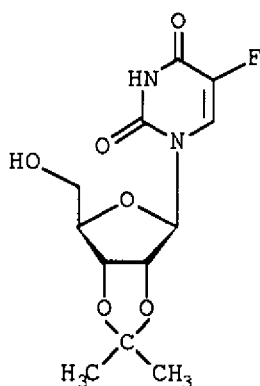
E' stato inoltre trovato che l'atomo di iodio del 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina può essere sostituito con
25 un atomo di idrogeno per idrogenazione catalitica senza uso di basi

forti, ottenendo in tal modo il corrispondente composto 5'-desossi con ottime rese. La stessa sostituzione può aver luogo con altri donatori di idrogeno, come cicloesene o cicloesadiene, oppure un idruro, ad esempio l'idruro di tributilstagno.

5 Così, la presente invenzione ha per oggetto un procedimento per la preparazione di 5'-desossi-5-fluorouridina, caratterizzato dal fatto che:

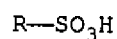
(a) si tratta la 2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina di formula II

10



(II)

15 con un derivato funzionale di un acido solfonico di formula III

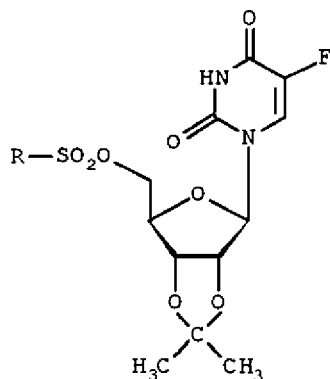


(III)

in cui R è un gruppo (C₁-C₄)alchile, un trifluorometile, un fenile non sostituito o mono-, di- o trisostituito;

(b) si tratta il derivato 5'-O-solfonato così ottenuto di formula IV

20

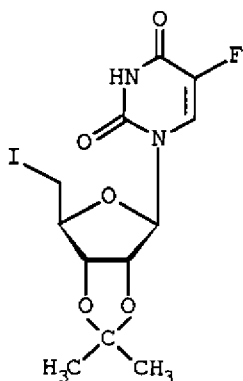


(IV)

25

in cui R ha il significato sopra definito, con uno ioduro alcalino od alcalino-terroso;

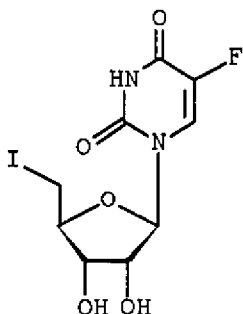
(c) si idrolizza la 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina di formula V



(V)

così ottenuta in ambiente acido; e

(d) si sottopone la 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina di formula VI



(VI)

ad una riduzione con idrogeno od un donatore di idrogeno.

Nella formula III, R è preferibilmente metile, etile, n-butile, trifluorometile, fenile, fenile monosostituito, ad esempio con un gruppo metile, metossi, nitro od alogeno, disostituito, ad esempio con un gruppo metile, o trisostituito, ad esempio con un gruppo metile, in particolare 2,4,6-trisostituito.

Quale derivato funzionale dell'acido solfonico viene convenientemen

te impiegato il cloruro, l'anidride od un'anidride mista. Sono particolarmente preferiti quali agenti esterificanti il metansolfonilcloruro ed il benzensolfonilcloruro, il p-toluensolfonilcloruro, il trifluorometansolfonilcloruro ed il 2,4,6-trimetilfenilsolfonilcloruro.

5 Così, nel passaggio (a), si tratta il derivato funzionale dell'acido solfonico di formula III, preferibilmente scelto nel gruppo sopra definito, con 2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina. Vantaggiosamente, la reazione è condotta in un solvente organico, ad esempio un solvente alogenato come diclorometano, 1,2-dicloroetano o 1,1,1-tricloroetano, 10 oppure un solvente aprotico polare, come N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, dimetilsolfossido od acetonitrile, oppure etile acetato od un idrocarburo aromatico come toluene o xilene, in presenza di una base come trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, N-etildiisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina.

15 In generale, dopo 5÷6 ore ad una temperatura di 0÷+40°C, la reazione è completa ed il composto di formula IV così ottenuto viene separato per semplice filtrazione, dopo trattamento con acqua.

Il derivato 5'-O-solfonato di formula IV può anche essere recuperato per estrazione con un solvente organico, isolamento e caratterizzazio
20 ne secondo i metodi convenzionali.

Alternativamente, la soluzione concentrata può essere direttamente impiegata nel passaggio (b).

Il passaggio (b) viene condotto trattando semplicemente il composto di formula IV, in forma pura od in soluzione concentrata ottenuta alla
25 fine del passaggio (a), con uno ioduro alcalino od alcalino-terroso in

un solvente organico come un chetone, preferibilmente acetone, metiletilchetone o metilisobutilchetone, un etere, preferibilmente diossano o tetraidrofurano od un solvente polare aprotico, preferibilmente acetonitrile, N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide o
5 dimetilsolfossido.

Dopo 4÷6 ore ad una temperatura di 40÷80°C, la reazione è completa e, come nel passaggio (a), i sottoprodotti della reazione sono separati per filtrazione. Il prodotto finale desiderato, ossia la 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina di formula V può
10 essere estratto con un solvente organico, preferibilmente etile acetato, e successiva concentrazione, e può essere isolato secondo i metodi convenzionali. Come nel passaggio (a), la soluzione concentrata contenente il composto di formula V può essere impiegata direttamente nel passaggio (c).

15 Il passaggio (c) consiste in un'idrolisi della 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina in ambiente acido secondo i metodi comunemente impiegati nella chimica degli zuccheri, più particolarmente in quella dei nucleosidi. Preferibilmente tale idrolisi è condotta in acido formico acquoso o, più vantaggiosamente,
20 in acido acetico acquoso, oppure in N,N-dimetilformamide o N,N-dimetilacetamide in presenza di HCl acquoso, ad una temperatura di 80÷100°C.

La 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina di formula VI così ottenuta è isolata per evaporazione del solvente ed estrazione del residuo con un
25 solvente adatto, preferibilmente etile acetato.

Come sopra specificato, i composti ottenuti alla fine dei passaggi (a) e (b) possono essere isolati e caratterizzati, oppure, preferibilmente, possono essere impiegati senza isolamento e quindi allo stato grezzo, salvo eventuale concentrazione e sostituzione del mezzo di reazione. Le rese dei tre passaggi sono molto elevate, sempre superiori al 90% del teorico ed il composto di formula VI è recuperato con rese dell'ordine dell'83+85%, calcolate rispetto alla 2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina di formula II di partenza.

Nel passaggio (d) il composto di formula VI è sottoposto ad una riduzione, che può essere condotta per idrogenazione catalitica o con l'impiego di cicloesene o cicloesadiene come donatori di idrogeno, ad esempio in presenza di Pd/C, preferibilmente al 5%, come catalizzatore, od anche con un idruro.

La riduzione è condotta in un solvente organico, ad esempio un alcool o in una miscela di alcoli, come metanolo, etanolo, propanolo, isopropanolo o n-butanolo. Preferibilmente, nel mezzo di reazione è presente una base organica, come trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina, od una base inorganica come sodio bicarbonato o potassio bicarbonato.

Quando la riduzione è condotta con idrogeno, l'idrogenazione decorre a pressione atmosferica od a 1+2 bar ed a temperatura ambiente, in presenza di Pd/C 5%.

Quando la riduzione viene condotta in presenza di un donatore di idrogeno, come cicloesene, cicloesadiene od un idruro, ad esempio idruro di tributilstagno, la reazione decorre in un solvente

alcoolico, come metanolo, etanolo, isopropanolo, n-butanolo, isobutanolo, o in miscele degli stessi solventi con un solvente aprotico, come toluene.

Più particolarmente la riduzione, quando è condotta con cicloesene o
5 cicloesadiene come donatori di idrogeno alla temperatura di 60+90°C, si completa dopo 3+6 ore.

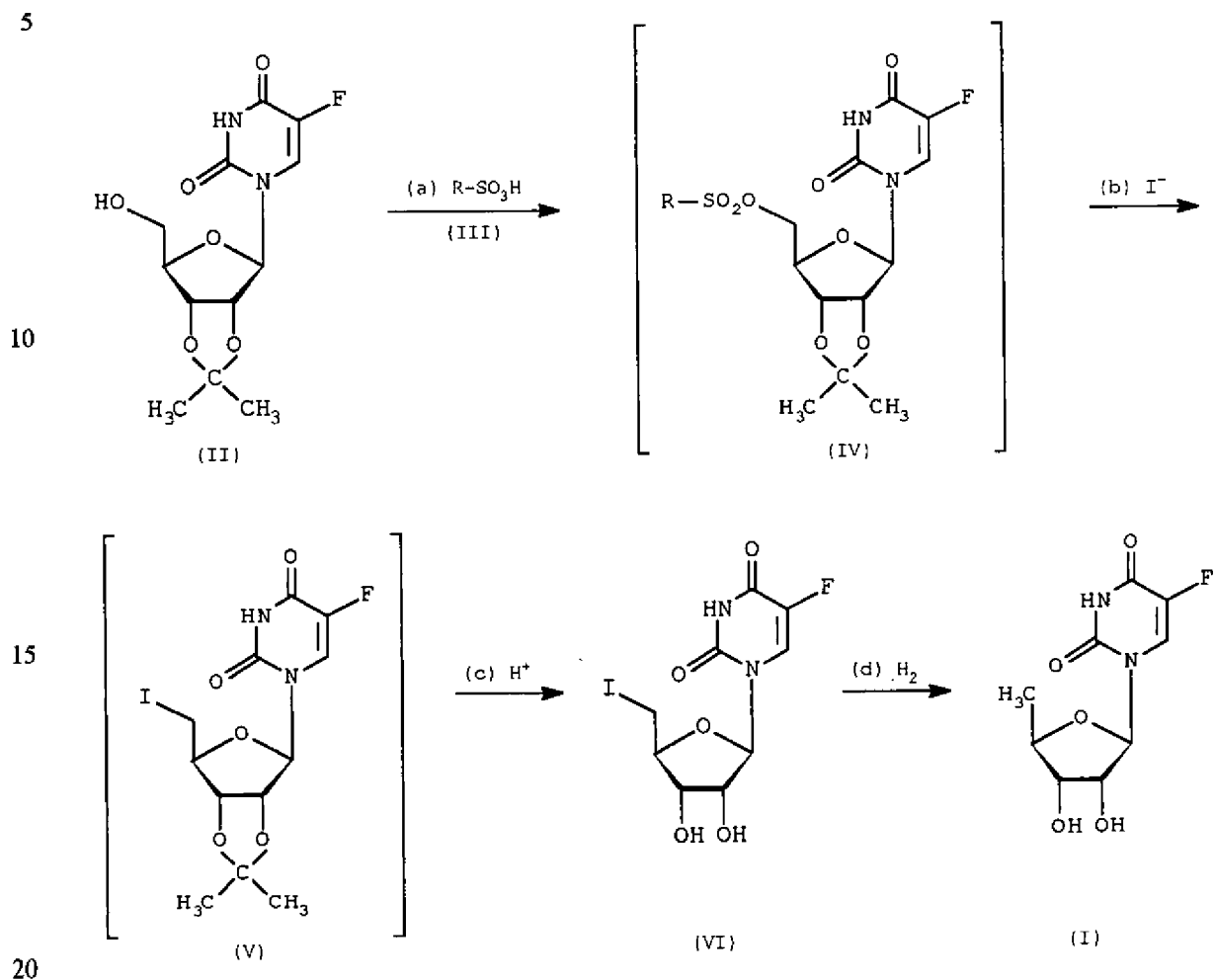
La 5'-desossi-5-fluorouridina così ottenuta è isolata secondo metodi convenzionali, più particolarmente per filtrazione del catalizzatore ed evaporazione del solvente. Il prodotto finale è cristallizzato con
10 una miscela etanolo/isopropanolo = 3/2 (v/v).

Quando la riduzione è condotta con l'impiego di idruro di tributilstagno, la reazione avviene per dissoluzione del 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina in un alcool, ad esempio metanolo, mediante aggiunta dell'agente riducente disciolto in toluene e riscaldamento a
15 riflusso in presenza di α,α -azoisobutirronitrile in quantità catalitica. Dopo 1+3 ore la riduzione è completa e, dopo evaporazione del solvente, la 5'-desossi-5-fluorouridina così ottenuta viene recuperata secondo metodi convenzionali.

Secondo un modo di procedere preferenziale della presente
20 invenzione, i passaggi (a), (b) e (c) sono condotti senza isolamento del prodotto ottenuto alla fine di ogni passaggio (a) e (b). Così, il processo della presente invenzione consente la preparazione di doxifluridina in modo veramente agevole e con rese molto elevate. Inoltre, questo procedimento può essere condotto in quattro passaggi,
25 richiedendo due sole operazioni, secondo la tecnica *one-pot*. Il

suddetto procedimento è illustrato nello Schema I, in cui R è un gruppo (C₁-C₄)alchile, un trifluorometile, un fenile non sostituito o mono-, di- o trisostituito.

Schema I



I seguenti esempi illustrano l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

Esempio 1

Ad una soluzione di 80 g (0,26 m) di 2',3'-O-isopropiliden-5-fluoro-
25 uridina in 700 ml di piridina si aggiungono, a circa +5°C, 90,6 g

(0,48 m) di p-toluensolfonilcloruro. Si agita la miscela per 5 ore, quindi si aggiungono lentamente 10 l di acqua e si tiene con agitazione per 3 ore. Dopo 15 ore a temperatura ambiente si filtra il precipitato, si lava con acqua e si essicca. Si ottengono 99,2 g (83%) di 2',3'-O-isopropiliden-5'-O-(p-toluensolfonil)-5-fluorouridina in forma cristallina con p.f. = 154÷156°C, purezza (HPLC) = 99,89% e $[\alpha]_D = +26,71^\circ$ (c = 1, CH₃OH).

Il prodotto così ottenuto può essere purificato per cristallizzazione con etanolo a dare polvere bianca cristallina con p.f. = 156÷158°C e purezza = 99,9÷100% (HPLC).

Esempio 2

A. 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina

Ad una soluzione di 39,2 g (0,13 m) di 2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina in 55 ml di metilene cloruro e 159 ml (1,98 m) di piridina, raffreddata a +5°C, si aggiungono 60 g (0,315 m) di p-toluensolfonilcloruro. Si tiene con agitazione per 5 ore e si nota formazione di abbondante precipitato. Si aggiungono 160 ml di metilene cloruro e 160 ml di acqua, mentre la temperatura sale fino a 40°C. Si separano le fasi e si estrae quella organica con circa 900 ml di HCl N; si lava poi la fase organica con 2 x 100 ml di acqua. Nella fase organica sono presenti 0,117 m di 2',3'-O-isopropiliden-5'-O-(p-toluensolfonil)-5-fluorouridina (resa ~ 90% del teorico); si concentra sotto vuoto fino a residuo oleoso, che si riprende con 2 x 100 ml di acetone. Si tratta l'olio residuo con 600 ml di acetone ed alla soluzione si aggiungono 105 g (0,70 m) di sodio ioduro. Si porta la

CW

- miscela a riflusso (57°C) e, dopo circa 30', ha inizio la precipitazione. Si tiene a riflusso per 5 ore, poi si raffredda, si concentra sotto vuoto e si riprende con 2 x 80 ml di etile acetato. Si tratta l'olio residuo con 800 ml di etile acetato e 100 ml di acqua.
- 5 Si separano le fasi, si estrae quella acquosa con 2 x 80 ml di etile acetato. Le fasi organiche riunite si lavano con 2 x 100 ml di soluzione acquosa di sodio metabisolfito 5%, quindi con 100 ml di acqua. Nella fase organica sono presenti 0,113 m di 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina (resa ~ 97% del teorico).
- 10 Si concentra sotto vuoto fino a piccolo volume, al residuo si aggiungono 560 ml di acido acetico acquoso all'80% e si porta la temperatura a 95°C. Dopo 4 ore di riscaldamento si effettua un controllo per HPLC (0,34% di prodotto di partenza residuo). Si raffredda, si concentra sotto vuoto fino ad olio e si riprende con 150
- 15 ml di etile acetato. Si lascia a 20÷25°C per 15 ore. Si filtra il prodotto, si lava con etile acetato e si essicca sotto vuoto a 45°C. Si ottengono 44,5 g di 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina con p.f. = 174+175°C, purezza (HPLC) = 99,74% e $[\alpha]_D = +8,96^\circ$ (c = 1, CH₃OH). Dalle acque madri, concentrate sotto vuoto e riprese con 50 ml di etile
- 20 acetato, dopo 15 ore a +5°C, si ottengono altri 3,3 g di prodotto. Resa complessiva: 83% del teorico, calcolata rispetto alla 2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina.

B. 5'-desossi-5-fluorouridina

- Ad una sospensione di 20 g (0,053 m) di 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina in una miscela di 60 ml di etanolo e 40 ml di isopropanolo si
- 25

eu

addizionano 15,2 ml (0,108 m) di diisopropilamina, quindi si aggiungono alla soluzione 3 g di Pd/C 5% e si sottopone ad idrogeno alla pressione di circa 1 bar per 14 ore. Si allontana il catalizzatore per filtrazione e si concentra il filtrato sotto vuoto fino a residuo. Si cristallizza con una miscela di etanolo/isopropanolo = 60/40 v/v; dopo 8 ore si filtra, si lava con la stessa miscela e si essicca sotto vuoto a 45°C per 15 ore. Si ottengono 11,6 g (resa ~ 89% del teorico) di 5'-desossi-5-fluorouridina con p.f. = 187+188°C, purezza (HPLC) = 99,75% e $[\alpha]_D = +18,2^\circ$ (c = 0,42, H₂O).

10

Esempio 3

Ad una soluzione di 40 g (0,087 m) di 2',3'-O-isopropiliden-5'-O-(p-toluensolfonil)-5-fluorouridina, ottenuta come nell'esempio 1, in 1700 ml di acetone si addizionano 105 g di sodio ioduro e si riscalda la soluzione limpida ottenuta a riflusso per 4+5 ore. Si raffredda, si filtra e si lava con acetone. Si concentrano sotto vuoto le soluzioni acetoniche riunite fino a residuo, che si riprende con 3500 ml di etile acetato. Dopo lavaggio con 500 ml di soluzione acquosa al 3% di sodio metabisolfito, poi con acqua, si concentra la soluzione in etile acetato fino a piccolo volume. Dopo 15 ore si filtra il precipitato e si essicca a dare 33,2 g di 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina, in forma di polvere cristallina bianca con p.f. = 199+202°C, purezza (HPLC) = 99,9% e $[\alpha]_D = -16,8^\circ$ (c = 0,50, CH₃OH).

15

20

Esempio 4

A. 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina

25

Si riscalda a 95°C per 90' una sospensione di 51 g (0,105 m) di 5'-

Cu

desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina in 500 ml di acido acetico e 120 ml di acqua. Si concentra sotto vuoto la soluzione ottenuta fino a residuo, che si riprende con 2 l di etile acetato. Si concentra a piccolo volume e, dopo 15 ore a temperatura ambiente, si
5 filtra il precipitato, si lava con etile acetato e si essicca a dare 35,6 g di 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina con p.f. = 174,5÷175,5°C, purezza (HPLC) = 99,74% $[\alpha]_D = +8,96^\circ$ (c = 1,00, CH₃OH).

B. 5'-desossi-5-fluorouridina

Ad una soluzione di 35,1 g (0,078 m) di 5'-desossi-5'-iodo-5-
10 fluorouridina e 2,93 g di α,α -azoisobutirronitrile in 1100 ml di metanolo si addiziona una soluzione di 37,4 g di idruro di tributilstagno in 310 ml di toluene. Si riscalda la miscela a riflusso per 2 ore e si concentra sotto vuoto la soluzione limpida ottenuta fino a residuo semisolido, che si disperde con 900 ml di etere di
15 petrolio. Si filtra e si tratta il solido con 1200 ml di acqua; si separano per filtrazione i sali di stagno e si concentra sotto vuoto il filtrato; si cristallizza il residuo con 500 ml di etanolo a caldo e si ottengono 12,3 g di 5'-desossi-5-fluorouridina con p.f. = 188÷189°C, purezza (HPLC) = 99,91% e $[\alpha]_D = +18,4^\circ$ (c = 0,42, H₂O).

20

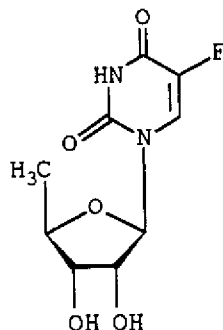
Esempio 5

Ad una sospensione di 10 g (0,026 m) di 5'-desossi-5'-iodo-5-fluoro
uridina, ottenuta alla fine del passaggio A dell'esempio 2, in 100 ml di n-butanolo, si aggiungono 6 ml di cicloesene (0,06 m) e 14 ml (0,1
m) di trietilamina. Si riscalda a 60°C per avere completa solubilizza
25 zione, quindi si aggiungono 1,5 g Pd/C 5%. Si porta la temperatura a

80°C e si mantiene a questa temperatura per 5 ore. Si filtra a caldo, lavando con n-butanolo caldo; si concentra sotto vuoto fino a residuo, che cristallizza con una miscela di 60 ml di etanolo e 4 ml di isopropanolo. Si ottengono 4,5 g di 5'-desossi-5-fluorouridina con
5 p.f. = 188+189°C, purezza (HPLC) = 99,87% e $[\alpha]_D = 18,35^\circ$ (c = 0,42, H₂O).

RIVENDICAZIONI

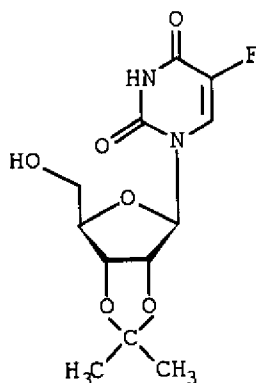
1. Procedimento per la preparazione della 5'-desossi-5-fluorouridina
di formula I



(I)

caratterizzato dal fatto che:

(a) si tratta la 2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina di formula II



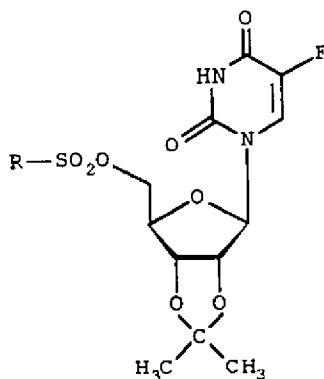
(II)

con un derivato funzionale di un acido solfonico di formula III



in cui R è un gruppo (C₁-C₄)alchile, un trifluorometile, un fenile non sostituito o mono-, di- o trisostituito;

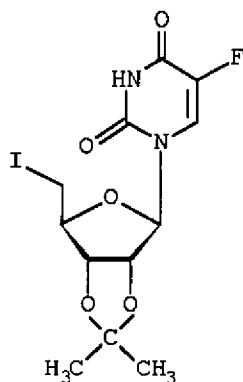
(b) si tratta il derivato 5'-O-solfonato così ottenuto di formula IV



(IV)

in cui R ha il significato sopra definito, con uno ioduro alcalino od alcalino-terroso;

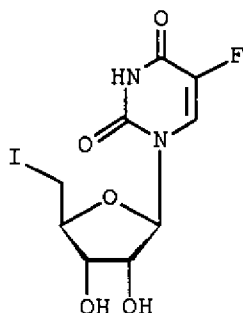
(c) si idrolizza la 5'-desossi-5'-iodo-2',3'-O-isopropiliden-5-fluorouridina di formula V



(V)

così ottenuta in ambiente acido; e

(d) si sottopone la 5'-desossi-5'-iodo-5-fluorouridina di formula VI



(VI)

ad una riduzione.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che, nella formula III di detto acido solfonico, R è metile, etile, n-butile, trifluorometile, fenile, fenile monosostituito, ad esempio con un gruppo metile, metossi, nitro od alogeno, disostituito, ad esempio con due gruppi metile, o trisostituito, ad esempio con tre gruppi metile, in particolare 2,4,6-trisostituito.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui, nel passaggio (a) è impiegato, come derivato funzionale dell'acido solfonico di formula III, il cloruro, l'anidride od un'anidride mista.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che il derivato funzionale dell'acido di formula III è metansolfonilcloruro, trifluorometansolfonilcloruro, benzensolfonilcloruro, p-toluensolfonilcloruro o 2,4,6-trimetilfenilsolfonilcloruro.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui i passaggi (a), (b) e (c) sono condotti senza isolamento dei prodotti ottenuti alla fine di ciascuno dei passaggi (a) e (b).

6. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la riduzione del passaggio (d) viene condotta per idrogenazione catalitica.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui, come catalizzatore nell'idrogenazione catalitica, viene impiegato palladio su carbone.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 7, in cui la suddetta idrogenazione catalitica è condotta in presenza di una base.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, in cui la suddetta base è un'amina secondaria o terziaria.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui la suddetta amina secondaria o terziaria è trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, N-etildiisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 8, in cui la suddetta base è sodio bicarbonato.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui come agente

riducente viene impiegato l'idruro di tributilstagno.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, in cui la riduzione viene effettuata in presenza di un promotore, in particolare α, α -azoisobutirronitrile.

5 14. Procedimento secondo la rivendicazione 6, in cui la riduzione viene effettuata mediante cicloesene o cicloesadiene quale donatore di idrogeno.

10 15. Procedimento secondo la rivendicazione 14, in cui detto stadio di riduzione viene effettuato ad una temperatura compresa tra 60°C e 90°C.

p. Il Mandatario

Ing. Gianfranco Dragotti

della SAIC BREVETTI SRL

(Iscr. Albo No. 300)

