



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7920126**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van oxymorfon.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D489/08.
- ⑦1 Aanvrager: Mallinckrodt, Inc. te St. Louis, Missouri, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.
-
- ②1 Aanvraag Nr. 7920126.
- ⑧6 Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale aanvraag. PCT/US79/00862
- ②2 Ingediend 18 oktober 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 19 oktober 1978.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 953056 .
- ⑥2 - -
-
- ④3 Ter inzage gelegd 29 augustus 1980.
- ⑧7 Publicatiedatum oorspronkelijke internationale aanvraag 1 mei 1980
- ⑧7 Publicatienummer oorspronkelijke internationale aanvraag. WO 80/00841

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

VO 526

Titel: Werkwijze voor het bereiden van oxymorfon.

Dit oxymorfon is een narcoticum en wordt algemeen als analgeticum gebruikt. De meestal toegepaste methode voor het bereiden van oxymorfon is beschreven door Seki in Takamine Kenkyiskho Nempo, 12, 52 (1960); daarbij wordt pyridinehydrochloride bij hoge temperaturen met oxycodon omgezet. Deze methode is op technische schaal met nadelen 5 behept, omdat de reactie moeilijk regelbaar is en hoge temperaturen nodig zijn. Voorts verkrijgt men aldus slechts matige opbrengsten terwijl vrij grote hoeveelheden nevenprodukten worden gevormd.

De uitvinding betreft nu een werkwijze voor het bereiden van 10 oxymorfon in goede opbrengsten met nagenoeg geen nevenprodukten. Daarbij wordt de oxycodon-methoxygroep selectief gedemethyleerd zonder dat andere plaatsen van het oxycodonmolecuul worden aangetast.

Volgens de uitvinding wordt de methylgroep van de methoxygroep van oxycodon selectief verwijderd door dit oxycodon te laten reageren 15 met een demethylerende hoeveelheid van een demethyleringsmiddel onder demethyleringsvoorwaarden en wel bij aanwezigheid van een verzachtende hoeveelheid van een regelingsmiddel om de activiteit van het demethyleringsmiddel te mitigeren, waardoor oxymorfon in goede opbrengsten en zonder nevenprodukten ontstaat.

20 Passende demethyleringsmiddelen zijn boriumverbindingen, die de methoxygroep kunnen demethyleren maar geen nevenprodukten vormen. Dergelijke boriumverbindingen zijn b.v. boriumtribromide, boriumtrichloride of de reactieprodukten van dit soort halogeniden met alcoholen, liefst met 1-10 koolstofatomen. Bij voorkeur worden hierbij 25 alcoholen gebruikt met ten hoogste 6 koolstofatomen, zoals methanol, propanol, butanol en hexanol.

Tijdens de reactie zijn in het reactiemedium regelende middelen aanwezig, om de activiteit van de boriumverbindingen te mitigeren, zodat goede opbrengsten aan oxymorfon ontstaan zonder dat duidelijk 30 nevenprodukt wordt gevormd. Als regelend middel worden bij voorkeur zwakke Lewisbasen gebruikt, die chemisch niet reageren met het demethyleringsmiddel. Gunstige regelende middelen zijn b.v. vloeibare aromatische verbindingen, die chemisch niet met de boriumverbinding reageren, zoals benzeen, toluen, xyleen, ethylbenzeen, nitrobenzeen, 35 chloorbenzeen, difenylether en de mengsels daarvan. Chloorbenzeen is

het voorkeurs-regelend middel. Een regelende hoeveelheid daarvan is 25-900 gew.%, berekend op het gewicht van de boriumverbinding.

Bij voorkeur wordt een demethyleringscombinatie gebruikt, die een boriumverbinding in een hoeveelheid, toereikend voor het demethyleren van de methoxygroep van oxycodon bevat, b.v. 5-20%, liefst ca. 10%, berekend op het totale gewicht van het demethylerende preparaat, alsmede een regelende hoeveelheid van een mitigerend middel, b.v. 80-95, liefst ca. 90 gew.%, berekend op het totale gewicht van het demethylerend preparaat.

10 Oxymorfon wordt met dit demethylerend preparaat onder demethylerende voorwaarden omgezet. Dit omvat de toepassing van een demethylerende hoeveelheid van het demethyleringsmiddel, b.v. bij een boriumtrihalogenide ca. 2-8 mol, liefst 2,5-3,5 mol van de boriumverbinding per mol oxycodon. Gebruikt men meer dan 8 mol, dan worden weliswaar
15 geen nadelen maar ook geen voordelen bereikt. Bij toepassing van minder dan 2 mol kan de reactie onvolledig verlopen. Onder demethyleringsvoorwaarden worden reactietijden van b.v. 8-24 uren en reactietemperaturen van 0-40°C verstaan. Als gezegd wordt het oxycodon bij voorkeur met het genoemde demethyleringspreparaat omgezet. Gewoonlijk is het
20 demethyleringspreparaat voldoende vloeibaar, dat geen verder oplosmiddel nodig is om de reactie uit te voeren. Het kan evenwel soms gunstig zijn toch een oplosmiddel, b.v. een inert oplosmiddel dat niet met de boriumverbinding reageert, zoals chloorbenzeen, toe te voegen. Een dergelijk oplosmiddel is bij voorkeur hetzelfde maar kan ook
25 verschillend zijn van het gebruikte regelende middel.

Het demethyleringsmiddel kan ook afzonderlijk aan het reactie-medium worden toegevoegd, vooropgesteld, dat het regelende middel reeds aanwezig is in een voldoende hoeveelheid om de activiteit van het demethyleringsmiddel te verzachten. B.v. kan oxycodon worden gemengd met
30 een regelend middel, waarna het demethyleringsmiddel wordt toegevoegd.

Nadat het oxycodon in de gewenste mate is gedemethyleerd, wordt de demethyleringsreactie afgebroken door een voldoende hoeveelheid water toe te voegen. Bij voorkeur wordt een hoeveelheid water toegevoegd die gelijk of groter is dan het volume van het watervrije reactie-
35 medium.

7920126

Om de opbrengst aan oxymorfon maximaal te maken wordt het aldus verkregen reactiemengsel bij voorkeur gehydrolyseerd gedurende een tijdsduur en onder voorwaarden die voldoende zijn om de hoeveelheid winbaar oxymorfon in het reactiemedium te verhogen. Bij deze hydrolyse worden zowel de overmaat reactanten als de na demethyleren in het medium aanwezige reactieproducten gehydrolyseerd. Een passende hydrolyse duurt $\frac{1}{2}$ tot 10 uren, liefst 2-4 uren. Geschikte temperaturen voor deze hydrolyse variëren van 40-120, liefst van 60-100°C. Gevonden is, dat een hydrolyse bij verhoogde temperaturen, b.v. bij de kooktemperatuur van het reactiemengsel, bijzonder gunstig is, speciaal wanneer het voorkeurschloorbenzeen als regelend middel/oplosmiddel wordt toegepast. Aangenomen wordt hierbij, dat een hydrolyse bij hogere temperaturen de hydrolyse van die reactieproducten in de vorm van boriumcomplexen bevordert, welke complexen een borium-stikstofbinding bevatten, waardoor meer van dit soort complexen in winbaar oxymorfon overgaan. Hogere hydrolysetemperaturen kunnen tevens andere bijproducten in winbaar gewenst produkt omzetten.

Na de hydrolyse wordt de pH van het reactiemengsel met zuur op ca. 4,5-6 gebracht, b.v. met zoutzuur of zwavelzuur; vervolgens wordt gefiltreerd en daarna de pH met een passende base, b.v. natronloog, op 10-12 gebracht en geëxtraheerd met een gebruikelijk inert organisch oplosmiddel, zoals toluëen. De waterlaag wordt daarna op een pH van 2 gebracht met een zuur en vervolgens weer op ca. 8,5 met een base, waarna opnieuw wordt geëxtraheerd met een inert organisch oplosmiddel, zoals methyleenchloride. Wanneer dit laatste wordt afgedestilleerd, ontstaat een oxymorfon, dat nagenoeg vrij is van onzuiverheden. Het eerste organische extract levert bij indampen een oxycodon, dat geschikt is om te worden gerecirculeerd.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

30 Voorbeeld I:

Een suspensie van 25 g oxycodonbase in 200 cm³ chloorbenzeen werd in een houder gebracht, die voorzien was van een roerder, waarna de inhoud beneden 10°C werd gekoeld. Een oplossing van 60 g boriumtribromide werd bereid in 200 cm³ chloorbenzeen en deze oplossing in de loop van 5 minuten aan de oxycodonsuspensie toegevoegd. De temperatuur liep hierbij

7920126

op tot ca. 35°C. Het koelvat werd verwijderd en het mengsel 18 uren ge-
 roerd. Hierna werd het mengsel uitgegoten in 250 cm³ water en het meng-
 sel 2 uren gekookt. De waterlaag en de organische laag werden gescheiden
 en de waterlaag op oxycodon en oxymorfon geanalyseerd. Deze waterlaag
 5 werd vervolgens met natriumhydroxide of ammonia op pH 5,5 gebracht
 en gefiltreerd. Het filtraat werd met natriumhydroxide op pH 12 ge-
 bracht en volledig geëxtraheerd met methyleenchloride. Deze methyleen-
 chloridelaag werd afgescheiden en drooggedampt tot recirculeerbaar oxy-
 codon. De waterlaag werd met zoutzuur aangezuurd tot een pH 2,0 en
 10 daarna met ammonia weer op pH 8,5 gebracht, waarna volledig werd ge-
 extraheerd met methyleenchloride. De organische laag werd hierbij droog-
 gedampt en daarbij nagenoeg zuiver oxymorfon verkregen. Cijfers omtrent
 dit experiment zijn weergegeven in de volgende tabel A alsmede de
 resultaten verkregen met andere oplosmiddelen onder toepassing van
 15 nagenoeg dezelfde procedure.

<u>Tabel A</u>			
<u>Exp. #/</u>	<u>oplosmiddel</u>	<u>Mol BBR₃</u>	<u>Opbr.</u>
1	chloorbenzeen	3	76%
2	tolueen	3	82% (9% oxocodon te- ruggewonnen)
20 3	CHCl ₃	4	66%
4	CH ₂ Cl ₂	4	51%
5	CHCl ₃	6	51%
6	ethyleen- chloride	4	29%
25 7	S-tetrachloor- ethaan	4	65%

Voorbeeld II:

Een suspensie van 1,5 g oxocodon in benzeen werd in ene be-
 30 giftigd met 2,3 g boriumtribromide in benzeen en dit mengsel 2 uren ge-
 roerd. Het mengsel werd vervolgens gehydrolyseerd met een gelijk volume
 water, waarbij 2 uren werd gekookt. De waterlaag werd geanalyseerd,
 waarbij bleek dat deze 85% oxymorfon en 15% oxycodon bevatte.

Volgt men dezelfde prodedure van dit voorbeeld II, dan worden
 35 de cijfers van tabel B verkregen.

7920126

Tabel B

Exp. #/	oplosm.	mol BBr ₃	opbr.
1	CHCl ₃ /tolueen 1:1	4	70%
2	tolueen	4	76% (15% oxycodon te- ruggewonnen)
3	tolueen	6	50%
4	tolueen	3	85% (5% oxycodon te- ruggew.)
5	tolueen	2	62% (10% oxycodon te- ruggew.)
6	tolueen	1	23% (68% oxocodon teruggew.)
7	xyleen	3	81% (6% oxycodon te-- ruggew.)
8	chloorbenzeen	3(BCl ₃)	70 %

Voorbeeld III:

Volgens de volgende algemene procedure werd oxycodon gedemethyleerd tot oxymorfon onder toepassing van boriumtribromide als demethyleringsmiddel. Variaties in de boriumtribromide/oxycodonverhouding, het type van het reactiemedium, het organische oplosmiddel en de hydrolysevoorwaarden zijn weergegeven in tabel C.

Oxycodon werd in het oplosmiddel toegevoegd aan een oplossing van boriumtribromide in het oplosmiddel waarbij de reactietemperatuur beneden ca. 10°C werd gehouden. Na 1-20 uren reageren werd de reactie afgebroken door een toevoeging van water. Hydrolyse van het reactiemengsel vond plaats bij 40°C of de kooktemperatuur van het medium. De pH van het mengsel werd hierna op 5,5 gebracht en het reactiemengsel geanalyseerd op zijn oxymorfonomzetting onder toepassing van vloeistof-chromatografie-technieken.

7920126

Tabel C

Omzetting van oxycodon in oxymorfon

Exp.	BrBr ₃ (g)	oxycodon (g)	BBr ₃ :oxycodon (mol)	solvens	hydrolysetemp.	opbr. aan oxymorfon
1	75	15	6	CHCl ₃	40°C	66%
2	71	15	6	CHCl ₃	koken	71%
3	35	15	3	CHCl ₃	40°C	65%
4	35	15	3	CHCl ₃	koken	67%
5	75	15	6	Cl-benzeen	koken	88%
6	60	25	3	Cl-benzeen	koken	85%
7	75	15	6	Cl-benzeen	40°C	70%
8	78	15	3	Cl-benzeen	40°C	72%

Uit deze tabel C blijkt, dat de oxymorfonopbrengst wordt verbeterd door toepassing van chloorbenzeen als oplosmiddel/regelingsmiddel en door toepassing van een hete hydrolyse.

Voorbeeld IV:

5 Ca. 2,68 kg oxycodon werd toegevoegd aan een houder van 189 l voorzien van een verhittings/koelingsmantel, welke houder 48 kg chloorbenzeen bevatte. De inhoud van deze houder werd goed geroerd en het systeem met stikstof doorblazen. Ca. 7,8 kg boriumtribromide werd aan dit mengsel in de loop van 20-30 min toegevoegd, gedurende welke tijd
10 de temperatuur van het reactiemengsel beneden 25°C werd gehouden.

Nadat alle boortribromide was toegevoegd, werd de inhoud van de houder nog 6 uren bij kamertemperatuur geroerd, waarna het reactiemengsel onder roeren werd overgepompt in een houder van 246 l met daarin 32,66 kg water, dat was gekoeld beneden 10°C . De snelheid waar-
15 mede werd overgepompt was zodanig, dat de temperatuur beneden 30°C bleef.

Het verkregen suspensieachtige mengsel werd weer teruggepompt naar de houder van 189 l en bij 96°C onder zachtjes roeren gekookt, om emulsievorming tegen te gaan. Na 2 uur koken werd de in-
20 houd op $60-80^{\circ}\text{C}$ gekoeld en de lagen gescheiden. Na afscheiding van de onderste waterlaag werd de organische laag goed gewassen met 5,67 kg gedemineraliseerd water en zachtjes geroerd. Naarmate het mengsel zich scheidde keerden de lagen om, zodat de waterlaag de bovenlaag werd. Deze waterlaag werd verwijderd en gecombineerd met het eerdere
25 waterige extract.

De pH van de organische laag werd hierna met ammonia op 5,5-6,0 gebracht, waarna 0,45-0,9 kg actieve kool werd toegevoegd, het gevormde mengsel gefiltreerd en daarna gewassen met 3,8-7,6 liter gedemineraliseerd water. Met ammonia werd de pH vervolgens op 8,8-8,9
30 gebracht en de verkregen waterige suspensie met dichloormethaan geextraheerd in een continue Karr-kolomextractor, tot de waterlaag minder dan 1,5 mg oxymorfon per cm^3 bevatte. De dichloormethaanfase werd teruggewassen met 2 porties van 3,8 l gedemineraliseerd water en teruggevoerd naar een houder van 189 l met een verhittings/koelings-
35 mantel, welke op $70-80^{\circ}\text{C}$ werd gehouden. De dichloormethaanoplossing

7920126

werd hierna drooggedampt en de laatste restjes dichloormethaan en
restant water in vacuo verwijderd. Ca. 30 l watervrije ethanol werden
aan de reactiehouder toegevoegd, waarna het gevormde mengsel op
65-70°C werd verwarmd. Dit mengsel werd indien nodig gefiltreerd en
5 afgekoeld onder roeren op beneden 10°C. Het daarbij uitgekristalli-
seerde produkt werd afgefiltreerd en 2-4 uren bij 65-75°C gedroogd tot
1,36-1,59 kg oxymorfon.

Het filtraat werd tot nagenoeg droog ingedampt en hierna be-
giftigd met 7,57 l gedemineraliseerd water. Hierop werd de pH beneden
10 5,0 gebracht en daarna opnieuw met ammonia op 8,5-8,8 geregeld, ter-
wijl de temperatuur van het mengsel beneden 30°C werd gehouden. Dit
mengsel werd afgekoeld tot 10-15°C en het daarbij opgetreden neerslag
afgefiltreerd en gewassen met 2 porties van 0,95 l water van 10-15°C.
Het vaste materiaal werd minimaal 6 uren bij 70-80°C gedroogd tot
15 0,36-0,5 kg verder oxymorfonhoudend produkt.

Voorbeeld V:

Bereiding van oxymorfon onder terugwinning van onomgezet oxycodon

50 g oxycodon in 400 cm³ chloorbenzeen werd gekoeld op 8°C
en behandeld met 120 g BBr₃ in 400 cm³ chloorbenzeen gedurende 10 min.
20 Het reactiemedium werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna
toegevoegd aan 500 cm³ ijswater. Vervolgens werd dit mengsel tot koken
verhit. De waterlaag werd daarna afgekoeld en afgescheiden en met
ammonia op pH 5,5 gebracht. Actieve kool werd toegevoegd en de vloe-
stof met Celite gefiltreerd. De pH werd daarna met ammonia op 8,5 ge-
25 bracht en de waterlaag volledig met methyleenchloride geëxtraheerd.

De methyleenchloridelaag werd hierna geëxtraheerd met verdunde
natronloogoplossing en de waterlaag eerst op pH 4 en daarna 8,5 ge-
bracht, waarna het neergeslagen oxymorfon werd afgefiltreerd. De
methyleenchloridelaag werd hierop met 1 N zoutzuur geëxtraheerd, waarna
30 de verkregen waterlaag met ammonia werd behandeld, tot nog meer oxy-
codon neersloeg.

In totaal werd aldus 27,2 g oxymorfon gewonnen en 7,1 g
oxycodon teruggewonnen.

CONCLUSIES:

1. Werkwijze voor het bereiden van oxymorfon door een reactie van oxycodon met een demethylerende hoeveelheid van een boriumverbinding in de vorm van boriumtribromide, boriumtrichloride of een reactieproduct van een dergelijk halogenide met een alcohol, en wel in een organisch oplosmiddelhoudend reactiemedium onder demethylerende voorwaarden, met
5 het kenmerk, dat dit reactiemedium tevens een regelende hoeveelheid van een regelend middel ter mitigering van de activiteit van de boriumverbinding bevat, welk regelend middel de vorm heeft van een zwakke Lewisbase, die niet reageert met het genoemde demethyleringsmiddel, waardoor
10 een goede opbrengst aan oxymorfon, dat althans nagenoeg vrij is van nevenprodukten, wordt verkregen.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de boriumverbinding wordt toegepast in een hoeveelheid van 2-8 mol boriumverbinding per mol oxycodon en het regelend middel wordt gekozen uit
15 benzeen, toluen, xyleen, ethylbenzeen, nitrobenzeen, chloorbenzeen, difenylether, of mengsels van dit soort vloeistoffen.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat de boriumverbinding wordt toegepast in een hoeveelheid van 2,5-3,5 mol boriumverbinding per mol oxycodon.
- 20 4. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat de boriumverbinding boriumtribromide of boriumtrichloride is.
5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat als regelend middel difenylether, chloorbenzeen of toluen worden toegepast.
6. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het oxycodon wordt omgezet met een demethylerende hoeveelheid van een demethylerend preparaat, dat de genoemde boriumverbinding en een regelend
25 middel bevat.
7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de boriumverbinding boriumtribromide of boriumtrichloride is en het regelend
30 middel wordt gekozen uit benzeen, toluen, xyleen, ethylbenzeen, nitrobenzeen, chloorbenzeen, difenylether of mengsels van deze vloeistoffen.
8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat het regelend middel fenylether, chloorbenzeen of toluen is.
9. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat het regelende
35 middel aanwezig is in een hoeveelheid van 90%, berekend op het totale

7920126

gewicht van demethylerend middel en boriumverbinding, terwijl de boriumverbinding daarin aanwezig is in een hoeveelheid van 10 gew.%.

10. Werkwijze volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat de demethylerende voorwaarden temperaturen omvatten gelègen tussen 0 en 40°C.
- 5 11. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat de demethylerende voorwaarden een reactieduur omvatten van 3-8 uren.
12. Werkwijze voor het bereiden van oxymorfon in goede opbrengsten en nagenoeg zonder nevenprodukten door
- A) oxycodon onder demethylerende voorwaarden om te zetten met een demethylerende hoeveelheid van een boriumverbinding in de vorm van boriumtribromide, boriumtrichloride of een reactieprodukt van een dergelijk trihalogenide met een alcohol, en wel in een organisch oplosmiddelhoudend reactiemedium;
- 10 B) water aan dit reactiemedium toe te voegen in een hoeveelheid die
- 15 voldoende is om de demethyleringsreactie af te breken;
- C) de reactanten en de bij deze reactie gevormde reactieprodukten te hydrolyseren; alsmede
- D) het gevormde oxymorfon uit het reactiemedium af te scheiden, met het kenmerk, dat het reactiemedium 25-900 gew.% berekend op het borium-
- 20 demethyleringsmiddel bevat aan een regelend middel gekozen uit benzeen, toluen, xyleen, ethylbenzeen, chloorbenzeen, difenylether of mengsels van deze middelen; en verder gekenmerkt door het feit, dat de hydrolysetrap wordt uitgevoerd gedurende een tijdsduur en onder voorwaarden, die toereikend zijn om de hoeveelheid winbaar oxymorfon
- 25 in het reactiemedium te verhogen.
13. Werkwijze volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat de hydrolyse van de reactanten en de reactieprodukten $\frac{1}{2}$ tot 10 uren duurt en daarbij een hydrolysetemperatuur tussen 60 en 120°C wordt toegepast.
- 30 14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat als boriumverbinding boriumtribromide of boriumtrichloride wordt toegepast.
15. Werkwijze volgens conclusie 13 of 14, met het kenmerk, dat als regelend middel difenylether, chloorbenzeen of toluen worden toegepast.
- 35 16. Werkwijze volgens conclusie 15, met het kenmerk, dat de hydrolyse 2-4 uren duurt en daarbij de kooktemperatuur van het reactie-

medium wordt toegepast.

17. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat het oxycodon met een demethylerende hoeveelheid van een demethylerend preparaat wordt omgezet, dat de genoemde boriumverbinding en het
5 genoemde regelende middel bevat.
18. Werkwijze volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat als boriumverbinding boriumtribromide of boriumtrichloride wordt toegepast.
19. Werkwijze volgens conclusie 17 of 18, met het kenmerk, dat
10 als regelend middel difenylether, chloorbenzeen of toluen worden toegepast.
20. Werkwijze volgens conclusie 19, met het kenmerk, dat het regelende middel in het demethylerende preparaat daarin aanwezig is in een hoeveelheid van 90 gew.%, berekend op het totale gewicht
15 van dit demethylerende preparaat en de boriumverbinding daarin aanwezig is in een hoeveelheid van 10 gew.%.
21. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat de demethylerende voorwaarden temperaturen omvatten gelegen tussen 0 en 40°C.
- 20 22. Werkwijze volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat de demethylerende voorwaarden een reactieduur omvatten van 3-8 uren.

7920126