

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143601 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(21) Ansøgning nr. 3200/77

(51) Int.Cl.³ C 07 D 405/12

(22) Indleveringsdag 14. jul. 1977

(24) Løbedag 14. jul. 1977

(41) Alm. tilgængelig 7. feb. 1978

(44) Fremlagt 14. sep. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 6. aug. 1976, 712277, US

(71) Ansøger PFIZER INC., New York, US.

(72) Opfinder Philip Dietrich Hammen, US.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af

2-(4-(2-furoyl)-piperazin-1-yl)-
4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin
eller hydrochloridet, hydrobro-
midet eller hydroiodidet deraf.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af
2-/4-(2-furoyl)piperazin-1-yl-7-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin
eller hydrochloridet, hydrobromidet eller hydroiodidet deraf,
hvilke forbindelser er værdifulde lægemidler på grund af deres
evne til at sænke blodtryk hos hypertensive pattedyr, og hvis
anvendelse er angivet i US patentskrift nr. 3 511 836.

I US patentskrift nr. 3 511 836 er angivet flere fremgangsmåder
til fremstilling af 2-/4-(2-furoyl)piperazin-1-yl-7-4-amino-6,7-
dimethoxyquinazolin. For eksempel ved omsætning af 2-chlor-4-

amino-6,7-dimethoxyquinazolin med 1-(2-furoyl)-piperazin, ved omsætning af 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin med ammoniak eller ved acylering af 2-(1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, f.eks. med 2-furoylchlorid.

I US patentskrift nr. 3 935 213 er angivet fremgangsmåder, hvorved 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoliner, inklusive 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, fremstilles ved enten (1) omsætning af 4,5-dimethoxy-2-aminobenzonitril med tilsvarende 1,4-disubstituerede piperaziner; eller (2) omsætning af 4,5-dimethoxy-2-aminobenzamidin med de samme 1,4-disubstituerede piperaziner.

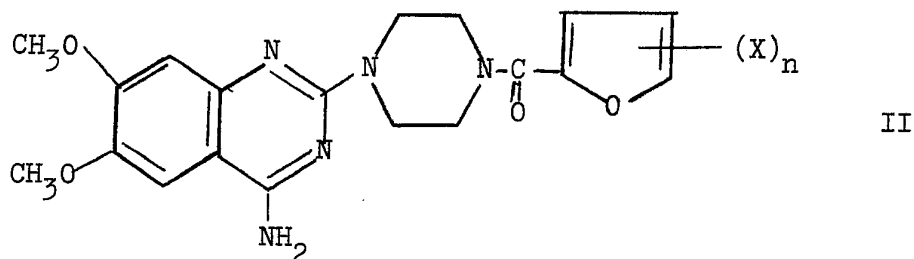
Der er nu ifølge opfindelsen fundet en fremgangsmåde, hvorved 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin kan opnås i større udbytte end ved de ovennævnte kendte fremgangsmåder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

En særlig foretrukken udførelsesform af fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres ved at anvende en forbindelse med formlen II, hvori n er 1, og X er chlor eller brom, ved en temperatur på 25 - 100°C i nærvær af mindst n-1 mol af et syrebindende middel med en pK_b på 7 eller mindre og i nærvær af en katalysator, som er palladium eller palladium på kul eller en blanding bestående af 98 - 99,9 vægtdele palladium og 0,1 - 2 vægtdele platin, ruthenium eller rhodium. Mest foretrukket er en fremgangsmåde, hvorved forbindelsen med formlen II er 2-[4-(5-brom-2-furoyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, katalysatoren er palladium, og reaktionen gennemføres i nærvær af mindst et ækvivalent triethylamin som syrebindende middel.

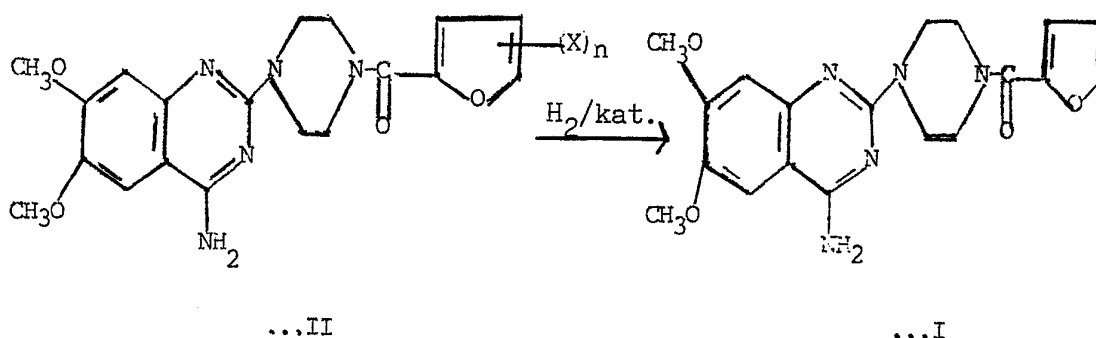
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er nyttig til fremstilling af 2-[4-(2-furoyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, der inden for farmacieen er kendt som prazosin. Prazosin er blevet påvist at have terapeutisk anvendelighed hos mennesker; se Cohen, Journal of Clinical Pharmacology, 10, 408 (1970).

De som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte 2-[4-(halogeneret-2-furoyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoliner med den almene formel



hvor X betyder chlor, brom eller iod, og n er 1, 2 eller 3, er hidtil ukendte forbindelser. En særlig foretrukken forbindelse til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er 2-[4-(5-brom-2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles således det værdifulde hypotensive middel, 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin (I), ved katalytisk dehalogenering af forbindelser med formlen (II), og fremgangsmåden kan belyses ved det følgende reaktionsskema:



hvor X betyder chlor, brom eller iod, og n er 1, 2 eller 3. Fremgangsmåden udføres ved omsætning af forbindelsen med formlen (II) med hydrogen i nærvær af en dehalogeneringskatalysator som

defineret i krav 1. Ved betegnelsen "dehalogeneringskatalysator" skal forstås en katalysator, som vil fremme selektiv udskiftning af halogen med hydrogen under fremgangsmådens betingelser til dannelse af produktet (I) uden væsentlig hydrogenering eller hydrogenolyse af furan- og quinazolin-delene i udgangsmaterialet og produktet.

Dehalogeneringskatalysatoren, som anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan være af den bårne eller ikke-bårne type og består af palladium, kobber, cobalt eller nikkel eller en blanding af palladium med platin, ruthenium eller rhodium. Eksempler på egnede katalysator-bærere inkluderer kul, bariumoxid, calciumcarbonat og bariumsulfat. Disse katalysatorer kan fremstilles i forvejen eller dannes in situ ved forudgående reduktion af et passende oxid eller salt af den katalytiske forbindelse. Forreduktion gennemføres simpelt ved at suspendere katalysatorforstadiet i hydrogeneringsmediet, hydrogenere det, tilsætte substratet og fortsætte hydrogeneringen. Alternativt kan alle komponenterne inkorporeres på én gang, og hydrogeneringen begyndes. Den førstnævnte procedure har den fordel at tillade teknikeren separat at bestemme den mængde hydrogen, som absorberes under katalysatorforreduktions- og hydrogeneringsfasen. Hydrogeneringsgraden kan derved let kontrolleres.

Blandt de egnede dehalogeneringskatalysatorer, som kan anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er findelte metaller, såsom cobalt, nikkel eller kobber. Fremstilling og brug af sådanne katalysatorer er angivet i Freifelder, "Practical Catalytic Hydrogenation", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1971 og deri givne referencer.

Katalysatorerne til brug ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er palladium, kobber, cobalt, nikkel og blandinger af palladium med platin, ruthenium eller rhodium. Selv om enhver af de nævnte blandinger indeholdende palladium og et af de nævnte andre metaller, hvori vægtforholdet mellem palladium og platin, ruthenium eller rhodium varierer over et bredt område, er anvendelig ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, foretrækkes især blandinger bestå-

ende af 98 - 99,9 vægtdele palladium og 0,1 - 2 vægtdele platin, ruthenium eller rhodium.

Katalysatorerne anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen i "katalytiske mængder", et udtryk som forstås af fagfolk inden for hydrogeneringsteknikken og er belyst i de efterfølgende eksempler; se også Freifelder, loc. cit., side 79-81. Almindeligvis foretrækkes det imidlertid at anvende 1 - 40 vægtprocent katalysator, beregnet på vægten af udgangsforbindelsen med formlen (II).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres i nærvær af et reaktionsinert opløsningsmiddel. Et passende opløsningsmiddel er et, der vil tjene til i det væsentlige at opløse eller dispergere reaktanterne og ikke vil indvirke skadeligt på reaktanterne, produktet eller katalysatoren. Eksempler på sådanne opløsningsmidler er de lavere alkanoler, såsom methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol og isoamylalkohol; cycliske og ligekædede vandopløselige ethere, såsom dioxan, tetrahydrofuran, diethylen-glycol-monomethylether, 2-ethoxyethanol, N,N-dimethylformamid og N,N-dimethylacetamid såvel som blandinger af sådanne opløsningsmidler med vand.

Hydrogentrykket, der anvendes ved gennemførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er ikke kritisk, men afhænger først og fremmest af det anvendte apparat. I almindelighed foretrækkes tryk fra atmosfærisk tryk til omkring 13,8 MPa. Som bekendt gennemføres hydrogenering ved atmosfærisk tryk almindeligvis i udstyr, hvori et udmålt volumen hydrogen indeholdt i et reservoir forbindes til et manometer for at bestemme det forbrugte volumen hydrogen. Alternativt kan anvendes en magnesia-citrat-flaske (Parr-flaske) og mekanisk rysteapparat med en kalibreret trykføler, såsom et Parr-hydrogeneringsapparat eller en højtryks-autoklav af den omrørte eller rystede type.

Dehalogeneringsfremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres ved en temperatur i området fra omkring 0°C til omkring 150°C. Et særlig foretrukket temperaturområde er fra omkring 25°C til omkring 100°C.

Når fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres med en forbindelse med formlen (II) alene, er det først dannede produkt hydrogenhalogenidadditionssaltet af forbindelsen (I). Dette kan isoleres som sådant eller kan omdannes til den frie base ved behandling med vandig alkali, såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, efterfulgt af frafiltrering af basen eller ekstraktion ind i et med vand ublandbart opløsningsmiddel, såsom ethylether, chloroform eller methylenchlorid. Alternativt kan fremgangsmåden gennemføres i nærvær af et syrebindende middel for direkte at give den frie base af forbindelsen (I) og halogenidsaltet af det syrebindende middel.

Ved betegnelsen "syrebindende middel" forstås en basisk forbindelse, som, når den sættes til reaktionsblandingen og anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, selektivt reagerer med det frigjorte hydrogenhalogenid til dannelse af et halogenidsalt uden at frembringe væsentlig dannelse af biprodukt ved yderligere reaktion med reaktanten eller produktet, og som har ringe eller slet ingen skadelig virkning på den anvendte katalysator. For med held at konkurrere om det under fremgangsmåden dannede hydrogenhalogenid skal det syrebindende middel være en stærkere base end såvel reaktanten med formlen (II) som produktet (I), dvs. det skal være en base med pK_b på 7 eller mindre.

Eksempler på egnede syrebindende midler er aminer, såsom triethylamin, N-methylpyrrolidin, triethanolamin, n-butylamin, benzylamin, isoamylamin, morpholin og piperidin; ammoniak, hydrazin og alkalimetall- og jordalkalimetalloxider og -hydroxider, f.eks. af natrium, kalium, magnesium, calcium og barium. Særlig foretrukket som syrebindende middel af hensyn til nemhed, økonomi og effektivitet er triethylamin.

Det syrebindende middel anvendes fortrinsvis i en mængde, som mindst er tilstrækkelig til at neutralisere $n-1$ mol hydrogenhalogenid pr. mol af forbindelsen (II), hvor n er antallet af halogenatomer pr. mol udgangsmateriale med formlen (II), dvs. n er 1, 2 eller 3. Når mængden af det syrebindende middel er mindst ækvivalent med mængden af dannet hydrogenhalogenid, er produktet den frie base med formlen (I). I sådanne tilfælde kan der om ønsket

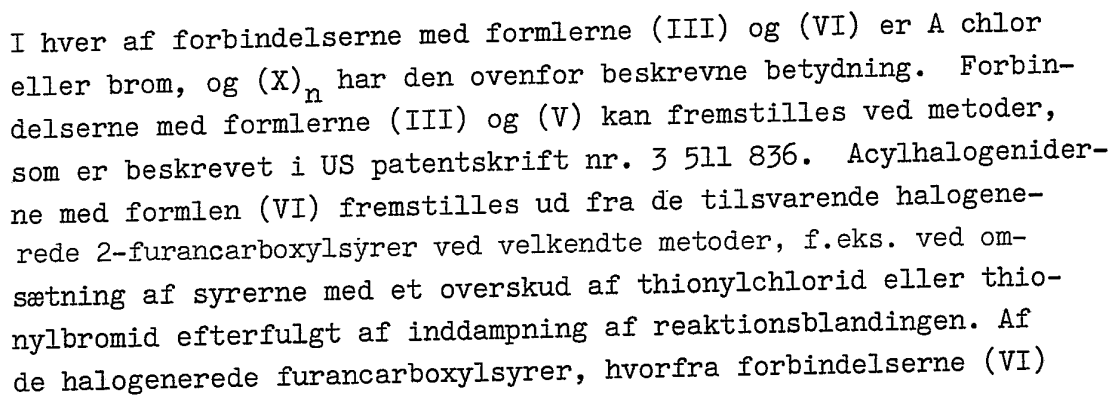
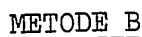
anvendes et overskud af syrebindende middel. Alternativt, når der anvendes $n-1$ ækvivalenter af det syrebindende middel pr. mol forbindelse (II), er det opnåede produkt hydrogenhalogenidsaltet af forbindelsen med formlen (I). Hvis for eksempel i udgangsmaterialet med formlen (II) X er chlor, n er 3, og der anvendes to ækvivalenter syrebindende middel pr. mol af forbindelsen (II), er det opnåede produkt hydrochloridsaltet af forbindelsen (I).

Hvis man ønsker at anvende et syrebindende middel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, foretrækkes det, at der anvendes mindst et ækvivalent syrebindende middel pr. mol af forbindelsen (II).

Den tid, der kræves for dehalogeneringsfremgangsmåden ifølge opfindelsen til i det væsentlige at udføres, vil variere med faktorer, såsom temperatur, katalysator og den præcise art af udgangsmaterialet med formlen (II). Almindeligvis vil dehalogeneringen imidlertid være i det væsentlige fuldført på fra omkring 0,5 til omkring 24 timer.

Som nævnt ovenfor kan produktet af fremgangsmåden ifølge opfindelsen være enten den frie base med formlen (I) eller hydrochloridet, hydrobromidet eller hydroiodidet deraf. Ethvert af disse produkter kan, om ønsket, isoleres og renses yderligere ved metoder, som er velkendt for fagfolk. For eksempel kan den frie base ofte blot isoleres ved afdampning af opløsningsmidlet, efter fjernelse af katalysatoren ved filtrering, hvorpå produktet udfældes eller kan bringes til at udfældes ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel, såsom hexan eller heptan. Den frie base kan renses yderligere ved metoder som for eksempel omkrystallisation eller søjlekromatografi på silica-gel. Hvis det opnåede produkt er et af de ovennævnte hydrohalogenidsalte af forbindelsen (I), kan det omdannes til den frie base og isoleres som beskrevet ovenfor, eller hydrohalogenidsaltet kan isoleres ved opvarmning af reaktionsblandingen for at sikre opløsning af hydrogenhalogenidet, reaktionsblandingen filtreres for at fjerne katalysatoren, og filtratet derpå koncentrerer til et lille volumen og afkøles, hvorpå det ønskede produkt almindeligvis udfældes. Det kan om ønsket renses yderligere, f.eks. ved omkrystallisation.

METODE A



er afledt, er 5-brom-2-furancarboxylsyre kommercielt tilgængelig. De resterende chlor- og bromfurancarboxylsyrer fremstilles ved metoder, som er beskrevet af Shepard et al., Jour. Amer. Chem. Soc., 52, 2083 (1930) og Gilman et al., *ibid.*, 57, 1146 (1935) og deri givne referencer. Iodfurancarboxylsyrerne fremstilles ud fra de tilsvarende iodfurfuraler ved oxidation med alkalisk peroxid ved den metode, som er beskrevet af Bovisova et al., Chem. Abstr., 73, 3513f (1970), eller ved den metode, som er beskrevet af Sornay et al., Bull. Soc. Chem., France, 990 (1971).

Når metode A anvendes, omsættes den 1-substituerede piperazin med formlen (IV), som kan fremstilles ud fra de ovenfor beskrevne syrehalogenider med formlen (VI) og en ækvimolær mængde piperazin, med forbindelsen med formlen (III) i tilnærmelsesvis ækvimolære mængder i nærvær af et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel. Reaktionen kan gennemføres over et bredt temperaturområde, men en temperatur i området 50 - 150°C foretrækkes. Reaktionen er sædvanligvis udført på 1 - 24 timer. Produktet kan isoleres i form af hydrochlorid- eller hydrobromidsaltet og derpå omdannes til den frie base med formlen (II) ved standardmetoder. Alternativt kan reaktionen gennemføres alkalisk, f.eks. med natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, og den frie base isoleres ved ekstraktion og afdampning af opløsningsmidlet. Eksempler på passende reaktionsinerte opløsningsmidler for denne metode er alkanoler, såsom ethanol, n-butanol, isoamylalkohol, n-hexanol eller cyclohexanol; N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylenglycol-diethylether, ethylenglycol-n-butylether, chloroform eller methylenchlorid.

Når metode B anvendes, omsættes forbindelsen med formlen (V) med en ækvimolær mængde af forbindelsen med formlen (VI) i nærvær af et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel. Reaktionen gennemføres sædvanligvis ved en temperatur på mellem -20 og 100°C. Eksempler på egnede opløsningsmidler til brug ved denne metode er de, der er angivet ovenfor for metode A. Reaktionen er sædvanligvis fuldført i løbet af nogle minutter til 10 timer. Det ønskede produkt isoleres ved standardmetoder, som f.eks. indstil-

ling af reaktionsblandingen til en alkalisk pH-værdi ved tilsætning af en vandig base, f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller natriumcarbonat, ekstraktion af produktet med et med vand ublandbart opløsningsmiddel, såsom chloroform eller methylenchlorid, og afdampning af opløsningsmidlet.

Af økonomi- og effektivitetshensyn er de særligt foretrukne forbindelser med formlen (II) sådanne, hvori n er 1, og X er chlor eller brom. Mest foretrukken er 2-[4-(5-brom-2-furoyl)piperazin-1-yl]-7-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin.

Det følgende eksempel tjener til nærmere at belyse fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

EKSEMPEL

2-[4-(5-brom-2-furoyl)piperazin-1-yl]-7-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin.

Til en kolbe indeholdende 19,1 g (0,10 mol) 5-brom-2-furancarboxylsyre i 100 ml chloroform sættes 20 g thionylchlorid, og den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer og fik derpå lov at stå natten over. De flygtige komponenter blev derefter afdampet i vacuum til opnåelse af 5-brom-2-furoylchlorid. Dette blev opløst i 50 ml methylenchlorid, og opløsningen sættes dråbevis ved 25°C til en opløsning af 8,6 g (0,10 mol) piperazin i 50 ml af det samme opløsningsmiddel. Tilsætningen krævede ca. 30 minutter. Den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i yderligere 1 time og derpå gjort alkalisk ved tilsætning af 2N natriumhydroxidopløsning, Det organiske lag blev skilt fra, og det vandige lag blev ekstraheret igen med methylenchlorid. De organiske lag blev tørret over vandfrit kaliumcarbonat og derpå indampet til tørhed, hvorved der blev opnået 23 g 1-(5-brom-2-furoyl)piperazin. En portion blev krystalliseret fra methylenchlorid/ethylacetat, smp.: 113 - 115°C.

Analyse beregnet for $C_9H_{11}O_2N_2Br$: C 41,72 - H 4,28 - N 10,81 -
Br 30,84

fundet: C 41,44 - H 4,35 - N 10,66 -
Br 30,49.

I en reaktionsbeholder anbragtes 9,55 g (0,04 mol) 4-amino-2-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin, fremstillet ved proceduren fra US patentskrift nr. 3 511 836, 200 ml isoamylalkohol og 20,7 g (0,08 mol) af det ovenfor fremstillede 1-(5-brom-2-furoyl)piperazin. Den resulterende suspension blev opvarmet under tilbagesvaling i 90 minutter og derpå afkølet, filtreret og vasket med ethanol, hvorved der blev opnået 21,8 g rå hydrochloridsalt af den ovennævnte forbindelse, som smeltede under nedbrydning ved 276 - 278°C. Dette blev opslæmmet i 200 ml ethanol, og der tilsattes 2N natriumhydroxidopløsning for at opløse stoffet. Opløsningen blev koncentreret til et lille volumen ved inddampning i vakuum, afkølet, filtreret, vasket med vand og tørret, hvorved der blev opnået 18,8 g produkt, smp.: 206 - 209°C. Dette blev opløst i en blanding af chloroform og methanol, tørret over natriumsulfat, behandlet med kul, og opløsningsmidlet erstattet med ethylacetat. Ved krystallisation blev der opnået 9,8 g (53 pct.) rensset produkt, smp.: 213 - 215°C.

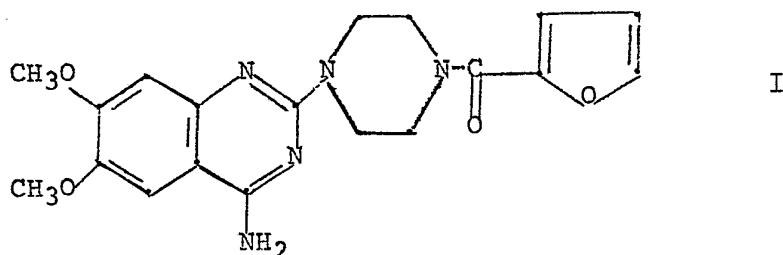
Analyse beregnet for $C_{19}H_{20}N_5O_4Br$:	C 49,36 - H 4,36 - N 15,15 -
	Br 17,28
fundet:	C 48,70 - H 4,36 - N 14,87 -
	Br 16,87

2-[4-(2-(furoyl)piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin

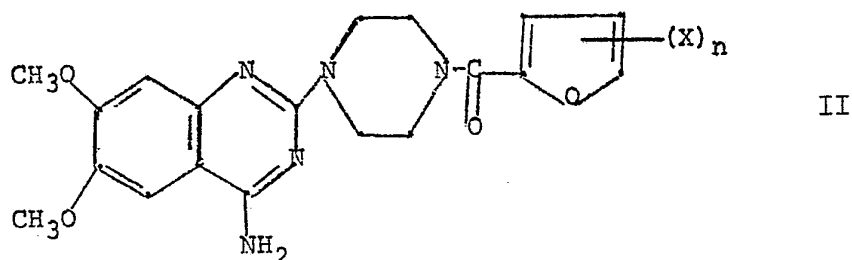
I en Parr-trykflaske anbragt 1,0 g (2,16 mmol) 2-[4-(5-brom-2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, 10 ml methanol, 1,0 ml triethylamin og 0,4 g 5% Pd-på-kul (50% fugtigt). Flasken blev anbragt i en Parr-ryster og sat under tryk med hydrogen til 345 kPa ved stuetemperatur. Efter rystning i 18 timer var den teoretiske mængde hydrogen optaget. Blandingen af katalysator og udfældet produkt blev frafiltreret, og det faste stof opslæmmet i 25 ml chloroform og filtreret igen for at fjerne katalysatoren. Til filtratet sættes 50 ml hexan, blandingen blev omrørt i 10 minutter og derpå filtreret til opnåelse af et rå produkt, som blev rensset på en 41,5 x 7,6 cm søjle af silica-gel og elueret med ethylacetat/diethylamin (volumenforhold 90:10), hvorved der blev opnået 300 mg 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, smp.: 266°C, som blev identificeret ved sammenligning af det infrarøde spektrum i chloroform med spektret af en autentisk prøve og ved tyndtlagskromatografi på silica-gel.

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin med formlen:



eller hydrochloridet, hydrobromidet eller hydroiodidet deraf
k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen:



hvor X betyder chlor, brom eller iod, og n er 1, 2 eller 3, om-
sættes med hydrogen i nærvær af en katalytisk mængde af en hydro-
generingskatalysator, bestående af båret eller ikke-båret palla-
dium, kobber, cobalt eller nikkel eller en blanding af palladium
med platin, ruthenium eller rhodium, i et reaktionsinert opløs-
ningsmiddel ved en temperatur på fra omkring 0°C til omkring 150°C
og, om ønsket, i nærvær af et syrebindende middel.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at reaktionen gennemføres ved en temperatur på fra omkring 25°C
til omkring 100°C.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at det syrebindende middel har en pK_b på 7 eller mindre.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes mindst et ækvivalent af det syrebindende middel pr. mol af forbindelsen med formlen (II).
5. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n - d e t e g n e t ved, at katalysatoren er palladium eller palladium-på-kul.
6. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1 - 4, k e n d e - t e g n e t ved, at katalysatoren er en blanding bestående af 98 - 99,9 vægtdele palladium og 0,1 - 2 vægtdele platin, ruthenium eller rhodium.
7. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n - d e t e g n e t ved, at n er 1, og X er chlor eller brom.
8. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n - d e t e g n e t ved, at der anvendes mindst et ækvivalent triethylamin som syrebindende middel.

Fremdragne publikationer:

USA patenter nr. 3511836, 3935213.