(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 14 556 T2** 2005.02.03

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 104 755 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 14 556.5**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 811 108.0**
(96) Europäischer Anmeldetag: **22.11.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.06.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **06.10.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.02.2005**

(51) Int Cl.[7]: **C07D 217/26**

(30) Unionspriorität:
MI992457 25.11.1999 IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
Clariant Life Science Molecules (Italia) S.p.A., Mailand/Milano, IT

(74) Vertreter:
Spott & Weinmiller, 80336 München

(72) Erfinder:
Bellani, Pietro, 20017 Rho (Milano), IT; Banfi, Aldo, 20131 Milano, IT

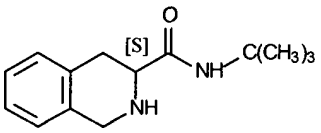
(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von (S)-N-tertbutyl-1,2,3,4- Tetrahydroisochinolin-3-carboxamid**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

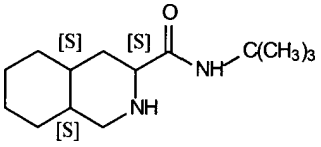
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxamid, dessen Strukturformel nachstehend aufgeführt ist,



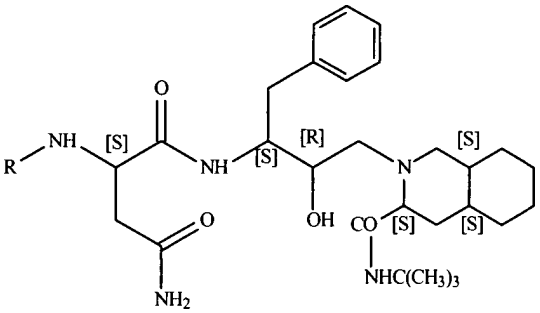
und das ein Schlüssel-Zwischenprodukt zur Herstellung von Verbindungen mit erhöhter pharmakologischer Aktivität ist, die insbesondere zur Behandlung und Verhinderung der durch HIV verursachten Infektionen verwendet werden.

[0002] Im grössten Teil der Antivirus-Medikamente wird das (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxamid nicht direkt als solches verwendet, hingegen wird es vorher hydriert, so dass das N-tert.-Butyldecahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid gebildet wird, dessen Strukturformel nachstehend aufgeführt ist,

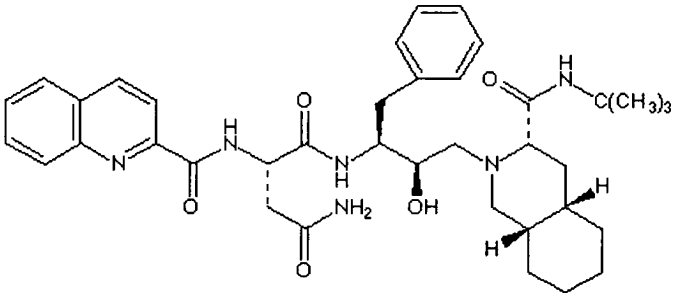


und das durch geeignete, dem Fachmann geläufige Substitutionen am Isochinolin-Stickstoffatom wiederum in das pharmakologisch aktive Derivat umgewandelt wird.

[0003] In US 5,196,438, das nachstehend durch Bezugnahme aufgenommen ist, sind pharma-kologisch aktive Verbindungen offenbart, deren Strukturformel nachstehend aufgeführt ist,

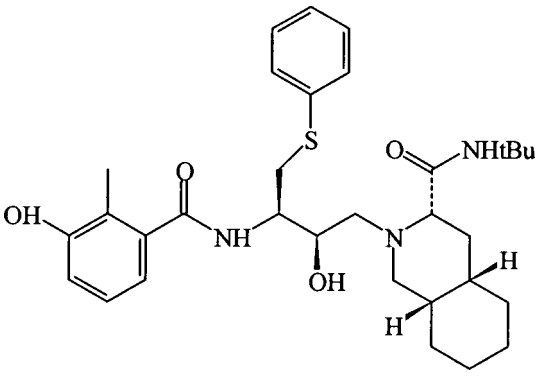


und wobei der von dem N-tert.-Butyldecahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid hergeleitete Decahydroisochinolinrest sofort identifizierbar ist. Von diesen ist das interessanteste Derivat, dessen Strukturformel nachstehend angegeben ist,



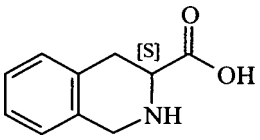
durch den Handelsnamen Saquinavir bekannt.

[0004] Ein weiteres sehr wichtiges Antiviren-Medikament, das ebenfalls den in Saquinavir vorhandenen Decahydroisochinolinrest enthält, ist Nelfinavir, dessen Strukturformel ebenfalls nachstehend angegeben ist.

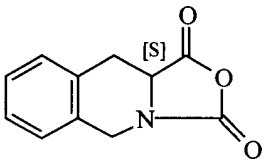


[0005] Sowohl Nelfinavir als auch Saquinavir werden gewöhnlich in der Form der entsprechenden wasserlöslichen Salze und insbesondere in der Form der mesylierten Salze, verwendet.

[0006] In US 5,587,481 ist ein Verfahren zur Herstellung des (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxamids beschrieben, wobei die (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure



mit Phosgen in Ethylacetat umgesetzt wird, so dass das entsprechende N-Carboxyanhydrid (NCA) erzeugt wird, das nachstehend beschrieben ist.



[0007] Das NCA wird dann direkt mit tert.-Butylamin umgesetzt und anschliessend hydriert, so dass das N-tert.-Butyldecahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid erhalten wird. Das in US 5,587,481 offenbarte Verfahren ist jedoch durch Nachteile gekennzeichnet, die nicht als niedrige Ausbeuten übergangen werden dürfen, und insbesondere durch die Tatsache, dass Phosgen, ein toxisches und hochgefährliches Gas, verwendet wird.

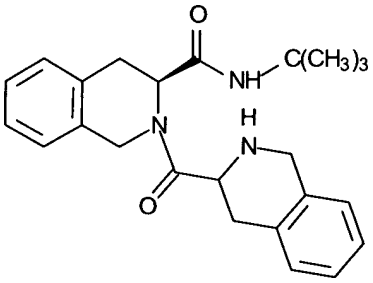
[0008] EP-A-751128 beschreibt ein ähnliches Syntheseverfahren, wobei die Umwandlung der (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure in das entsprechende NCA auch mit Triphosgen durchgeführt werden kann. Die Vorteile dieses Verfahrens sind klar, weil die Verwendung von Triphosgen, das im Gegensatz zu Phosgen kein toxisches Gas ist, vollständige Sicherheit der Durchführung sowie eine konsequente Einsparung der Betriebs- und Anlagekosten ermöglicht. Triphosgen ist auch eine feste Verbindung, weshalb sie genauer und daher ohne die üblichen Sekundärreaktionen verwendet werden kann, die bei der Verwendung eines gasförmigen Reagenzes im Überschuss auftreten.

[0009] Schliesslich beschreibt WO-A-00/00494 ein durchgeführtes Verfahren zur Synthese von (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass die (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure mit Triphosgen in Dioxan umgesetzt wird, so dass man besonders hohe Ausbeuten auch im Industriemassstab erhalten kann.

[0010] Sowohl US 5,587,481, EP-A-751128 als auch WO-A-00/00494 haben das gemeinsame Merkmal, dass die Umsetzung zwischen NCA und tert.-Butylamin bei einer Ausgangs-temperatur über –20°C durchgeführt wird.

[0011] Man hat jetzt überraschenderweise entdeckt, und dies ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, dass durch die Durchführung der Reaktion zwischen tert.-Butylamin und dem NCA bei einer Ausgangstemperatur unter –50°C das (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3-carboxamid mit einer Ausbeute und einer Reinheit erzeugt wird, die definitiv höher sind als diejenigen, die sich über die Durchführung der Reaktion gemäss den vorstehend beschriebenen Verfahren erzielen lassen.

[0012] Insbesondere wie es durch die folgenden Beispiele veranschaulicht wird, ermöglicht die erfindungsgemäss durchgeführte Reaktion die Gewinnung von (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxamid mit Ausbeuten, die 15 bis 20% höher sind als diejenigen, die sich durch den Betrieb bei einer Ausgangstemperatur erhalten lassen, die höher als –20°C ist. Die Umsetzung zwischen tert.-Butylamin und dem NCA, die gemäss den vorstehend beschriebenen Verfahren durchgeführt wurde, erzeugt ein Dimer-Nebenprodukt, dessen Formel nachstehend beschrieben ist,



das hingegen in erheblich geringeren Mengen erzeugt wird, wenn der Betrieb gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren erfolgt.

[0013] Die Umsetzung zwischen NCA und tert.-Butylamin erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, THF, Dioxan, Methylenchlorid, wobei 1 bis 10 Mol tert.-Butylamin, vorzugsweise 3 bis 5 Mol, pro Mol NCA verwendet werden.

[0014] Das NCA wird gewöhnlich in 5 bis 10 l Lösungsmittel pro kg NCA gelöst. Die so erhaltene Suspension wird dann gewöhnlich auf eine Temperatur unter –50°C, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen –80 und –50°C, noch stärker bevorzugt bei –75 bis 65°C, gekühlt. Das tert.-Butylamin wird dann zugegeben, wobei die Temperatur unter –50°C, vorzugsweise unter –55°C, gehalten wird. Die Temperatur wird dann auf Raumtemperatur erhöht, und dabei gehalten, bis die Reaktion beendet ist.

[0015] Das Verfahren zur Herstellung des NCA ist für die erfindungsgemässen Zwecke nicht einschränkend und kann gemäss verschiedener, in der Literatur beschriebener Verfahren durchgeführt werden. Das bevorzugte Verfahren ist jedoch in WO-A-00/00494 offen-bart, wobei die (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure mit Triphosgen in Dioxan bei einer Ausgangskonzentration von 0,5 bis 1,5 Mol/l mit 0,3 bis 1,2 Äquiva-lenten Triphosgen bei Temperaturen zwischen +20 und +85°C umgesetzt wird.

[0016] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das so erhaltene NCA nicht aus dem Reaktor isoliert. Das Lösungsmittel der vorhergehenden Reaktion wird hingegen abdestilliert, und das rohe NCA wird dann direkt in dem Reaktions-Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, suspendiert. Gewöhnlich werden 3000 bis 5000 l, vorzugsweise 3500 bis 4500 l Lösungsmittel für 500 kg (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure verwendet. Das Reaktionsgemisch wird dann auf etwa –70°C gekühlt, und das tert.-Butylamin wird dann über einen Zeitraum von 20 bis 40 min tropfenweise in die Lösung gegeben, wobei die Temperatur unter –55°C gehalten wird. Die Temperatur wird dann in 20 bis 40 min auf –20°C erhöht, und dann ebenfalls in 20 bis 40 min auf +15 bis +20°C erhöht. Die Temperatur wird dort dann etwa 2 Std. gehalten, und Wasser wird danach dazu gegeben, damit die Reaktion gequencht wird.

[0017] Das Endprodukt wird dann gemäss den herkömmlichen Techniken isoliert, vorzugsweise wird es aus saurem Wasser durch Zugabe einer Base, gewöhnlich Soda, gefällt.

[0018] Das (S)-N-terf.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxyamid kann dann zu N-tert.-Butyldecahydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid gemäss herkömmlicher, Techniken hydriert werden, bspw. wie in US 5,256,783, US 5,587,481, EP-A-751128 und WO-A-00/00494 beschrieben, die hiermit als Referenz aufgenommen sind. Die Reaktion wird gewöhnlich in einem organischen polaren Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol, noch stärker bevorzugt Isopropanol, in Gegenwart eines Reduktionskatalysators in einer heterogenen Phase, vorzugsweise Rhodium, das auf Aluminiumoxid aufgebracht ist, durchgeführt.

[0019] Diese und andere Aspekte der Erfindung werden aus den folgenden Beispielen deutlich, die ausschliesslich als nicht-einschränkende Veranschaulichungen der Erfindung auf-gefasst werden sollen.

BEISPIEL 1 (Bezug)

[0020] In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Experimente aufgeführt, die in Toluol an 5 g isoliertem NCA (40 ml, K.F. = 0,02%, was den mit dem Karl-Fischer-Verfahren berechneten Wassergehalt veranschaulicht) mit 3 Äquivalenten tert.-Butylamin durchgeführt wurden. Die Reaktionen erfolgten unter Beibehaltung der in Spalte B angegebenen Temperaturen für den gesamten in Spalte D angegebenen Zeitraum. Nur die Temperatur von Test 8 wurde für die erste Std. bei –40°C gehalten und dann für die nächsten 3 Std. auf Raumtemperatur erhöht. Die Ausbeuten in Lösung wurden mittels HPLC bestimmt.

A	B	C	D	E	F
Test	**Temp. (°C)**	**t-BuNH$_2$-Zugabe-Zeit (min)**	**Gesamt-Reaktions-Dauer (Std.)**	**durchschn. Ausbeute (%)**	**Dimer (Flächen%)**
1	-7°C	5	3	94,5	2,46-2,47
2	-7°C	60	3	94,5	2,26-2,21
3	-7°C	5	4	89,2	2,29-2,42
4	-7°C	60	4	91,0	2,31-2,33
5	-7°C	5	6	92,7	2,46-2,47
6	-7°C	60	6	94,0	2,45-2,46
7	+13°C	5	3	92,7	2,82-3,59
8	-40°C 1Std.	5	4	99,2	0,78-0,79

[0021] Aus den in der Tabelle aufgeführten Daten lässt sich ersehen, dass man bei der Durchführung der Reaktion zwischen tert.-Butylamin und NCA bei einer Ausgangstemperatur unter –20°C erheblich höhere Ausbeuten erhalten kann und bedeutend weniger vorhandenes Dimer-Nebenprodukt als bei dem Betrieb bei einer Ausgangstemperatur über –20°C.

BEISPIEL 2

[0022] Eine Triphosgenlösung (83 g, 0,28 mol) in Dioxan (200 ml) wurde tropfenweise in 2 Std. zu einer Suspension von (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure (100 g, 0,564 mol) in Dioxan (300 ml) unter Rückfluss gegeben. Das Gemisch wurde dann unter Rühren für 30 min bis zum vollständigen Auflösen bei Rückfluss (100°C) gehalten. Die Lösung wurde dann in 10 min auf +75°C bis +85°C gekühlt, und unter Vakuum in 2 Std. 30 min abdestilliert, wobei die Temperatur bei +40°C gehalten wurde, bis eine dichte, aber rührbare Paste erhalten wurde. Der Rückstand wurde dann zweimal mit 100 ml Toluol aufgenommen und abdestilliert, so dass eine rührbare Paste erhalten wurde. Diese wurde wiederum mit 500 ml Toluol aufgenommen und auf –50°C gekühlt. Das t-Butylamin (180 ml, 1,709 Mol) wurde dann tropfenweise in 30 min unter Rühren und in einer inerten Atmosphäre dazugegeben.

[0023] Die Temperatur wurde dann in 1 Std. auf +15°C erhöht, die Temperatur wurde 2 Std. so belassen, und 700 ml Wasser wurden dann zugegeben. Die organische Phase wurde dann mit Wasser (800 ml) und 30% HCl bei pH-Wert = 1 extrahiert, und das Produkt wurde somit aus der wässrigen Schicht durch Zugabe von 30% NaOH gefällt, filtriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Es wurden 112,4 g Produkt erhalten.

[0024] Die Ergebnisse dieses Tests sind nachstehend aufgeführt.

Titer	99,11%
Reinheit HPLC (A%)	99,32%
Dimer (HPLC, A%)	0,36%
Enantiomeren-Reinheit (A%)	98,9%
K.F.	0,21%
NaCl	0,24%
Ausbeute	85,03%

VERGLEICHSBEISPIELE

[0025] Die Reaktion von Beispiel 2 wurde wiederholt, indem nur die Ausgangstemperatur und die Dauer der tropfenweisen t-Butylamin-Zugabe geändert wurde. Die Ergebnisse sind in der Tabelle aufgeführt.

Test	**Ausgangs-Reaktions-Temperatur**	**Dauer der tropfenw. Zugabe (min)**	**Ausbeute (%)**	**Dimer (Flächen-%)**	**Titer (%)**	**Rein-heit (%)**
2	-40 bis -50°C	20	85	0,36	99,1	99,3
2a	+10 bis +15°C	90	71	3,8	98,6	96
2b	-5 bis -10°C	120	73	3,1	98,1	96,6
2c*	-5 bis -10°C	120	73	1,3	99,8	98,6

* = im Test wurde 2c-t-Butylamin 1:1 mit Toluol verdünnt.

BEISPIEL 3

[0026] Eine Lösung von Triphosgen (400 kg), gelöst in Dioxan (1000 l) wurde tropfenweise unter Rühren über einen Zeitraum von 2 Std. zu einem Gemisch aus (3S)-1,2,3,4-Tetra-hydroisochinolin-3-carbonsäure (500 kg) in unter Rückfluss erhitztem Dioxan (1500 l) zugegeben. Nach einer Std. bei dieser Temperatur wurde das Ganze auf +40°C gekühlt und destilliert, so dass ein Rückstand zurückblieb. Der Rückstand wurde zweimal in Toluol (300 l) aufgenommen und abdestilliert, so dass ein Rückstand zurückblieb, der wiederum in Toluol (3500 l) aufgenommen wurde.

[0027] Die so erhaltene Suspension wurde dann auf –70°C gekühlt, und eine Lösung von tert.-Butylamin (900 l) wurde in etwa 30 min zugegeben, wobei die Temperatur unter –55°C gehalten wurde. Die Temperatur wurde dann in 30 min auf etwa –20°C erhöht, und dann in weiteren 30 min auf +15 bis +20°C erhöht. Sie wurde dann 2 Std. dort belassen.

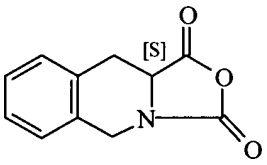
[0028] Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von entmineralisiertem Wasser (3500 l) gequencht. Die organische Phase wurde dann mit Wasser (3000 l) und 30% HCl (345 l) extrahiert, mit 2400 l Wasser verdünnt, mit Kohlenstoff behandelt, filtriert und mit 30% Soda bis zum pH-Wert von 11 basisch gemacht. Der so erhaltene Feststoff wurde dann filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, so dass 524,4 kg (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxyamid (Ausbeute 80%; Dimer 1 bis 2%) als weisses kristallines Pulver erhalten wurden; Reinheit > 97% (HPLC), Titer > 98%.

[0029] Das so erhaltene (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxyamid wurde dann in etwa 1800 l Isopropanol gelöst, und anschliessend bei 45 bar auf Rh/Al_2O_3 (5%, 8 kg) 3 bis 4 Std. bei einer Temperatur von +70°C hydriert. Der Katalysator wurde dann filtriert und mit Isopropanol gewaschen. Das Lösungsmittel wurde eingedampft, und das Rohmaterial wurde mit Heptan aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde einge-dampft, und das Rohmaterial wurde wieder mit Heptan (120 l) aufgenommen und für 1 Std. bei +0 bis +5°C gekühlt.

[0030] Das Endprodukt wurde dann nach Filtration und Waschen mit Heptan als weisses kristallines Pulver (Schmp. 113 bis 115°C) in einer Ausbeute von 88% erhalten.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-carboxamid, umfassend die Reaktion zwischen tert.-Butylamin und dem N-Carboxyanhydrid der Formel



in einem organischen inerten Lösungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Reaktion bei einer Ausgangstemperatur unter –50°C durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausgangstempera-tur zwischen –80 und –50°C ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausgangstempera-tur zwischen –75 und –65°C ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das organische inerte Lösungsmittel aus Toluol, THF, Dioxan und CH_2Cl_2 ausgewählt ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das organische inerte Lösungsmittel Toluol ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das N-Carboxyanhydrid mit 1 bis 10 Äquivalenten tert.-Butylamin behandelt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das N-Carboxyanhydrid mit 3 bis 5 Äquivalenten tert.-Butylamin behandelt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in 5 bis 10 l eines organischen inerten Lösungsmittels pro 1 kg N-Carboxyanhydrid durchgeführt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei: (a) eine Lösung von N-Carboxyanhydrid in Toluol auf –75 bis –65°C gekühlt wird, (b) tert.-Butylamin über einen Zeitraum von 20 bis 40 min tropfenweise zu der Lösung gegeben wird, wobei die Tempera-tur unter –55°C gehalten wird, (c) die Temperatur dann in 20 bis 40 min auf etwa –20°C erhöht wird, und (d) diese dann in 20 bis 40 min auf +15 bis +20°C erhöht wird, und (e) dabei belassen wurde, bis die Reaktion vollständig verlaufen war.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das N-Carboxyanhydrid aus der Reaktion zwischen (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure und Triphosgen in einem inerten organischen Lösungsmittel erhalten wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das inerte organische Lösungsmittel Dioxan ist.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion zwischen (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure und Triphosgen bei einer Temperatur zwischen +20 und +105°C, vorzugsweise unter Rückfluss, durchgeführt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure bei einer Ausgangskonzentration von 0,5–1,5 Mol/l verwendet wird.

14. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure mit 0,3 bis 1,2 Äquivalenten Triphosgen behandelt wird.

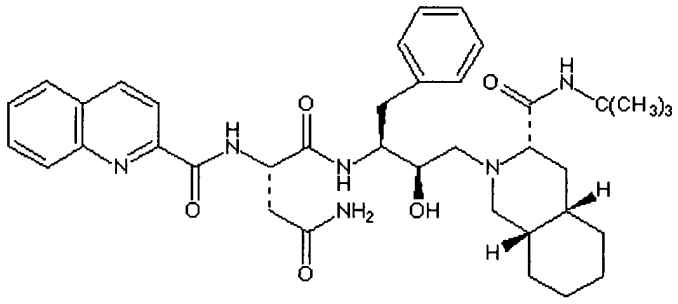
15. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass N-Carboxyanhydrid in 3000 bis 5000 l, vorzugsweise in 3500 bis 4500 l Lösungsmittel pro 500 kg (3S)-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure suspendiert wird.

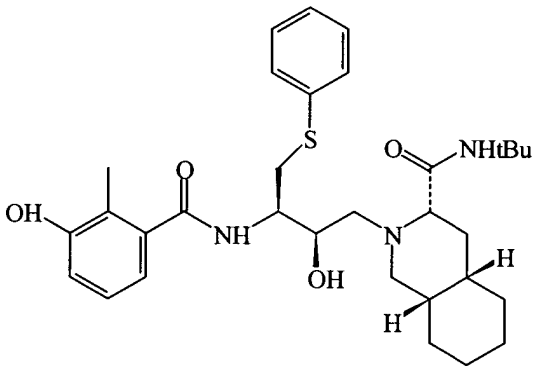
16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das so erhaltene (S)-N-tert.-Butyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carboxyamid zu N-tert.-Butyldeca-hydro-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-carboxamid durch katalytische Hydrierung umgewandelt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die katalytische Hydrierung in Isopropanol in Gegenwart von auf Aluminiumoxid aufgebrachtem Rhodium durchgeführt wird.

18. Verfahren zur Herstellung von Antivirus-Medikamenten und der entsprechenden Salz-Derivate, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche umfasst.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Antivirus-Medikamente die folgenden beiden Verbindungen sind:





20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Salzderivate der Antivirus-Medikamente mesylierte Salze sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen