

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 492**

51 Int. Cl.:

C07D 309/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009** **E 09756775 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 2358695**

54 Título: **Proceso para preparar zanamivir e intermedios para uso en el proceso**

30 Prioridad:

28.11.2008 IN MU25022008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.10.2014

73 Titular/es:

**CIPLA LIMITED (100.0%)
Cipla House, Peninsula Business Park,
Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel
Mumbai - 400013, IN**

72 Inventor/es:

**PHULL, MANJINDER SINGH;
KANKAN, RAJENDRA NARAYANRAO;
RAO, DHARMARAJ RAMACHANDRA;
SAWANT, ASHWINI AMOL y
THOPPIL, SANOJ**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 507 492 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar zanamivir e intermedios para uso en el proceso

5 Campo de la invención

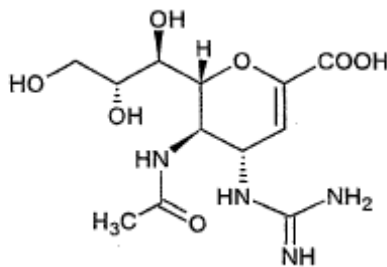
La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de un inhibidor de la neuraminidasa. Más concretamente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de zanamivir y a intermedios

10

Antecedentes y técnica anterior

Zanamivir es el primer inhibidor de la neuraminidasa que se ha desarrollado comercialmente, y se usa en el tratamiento de y la profilaxis del virus de la gripe A y el virus de la gripe B. Químicamente, zanamivir es el ácido 5-(acetilamino)-4-[(aminoiminometil)amino]-2,6-anhidro-3,4,5-tridesoxi-D-glicero-D-galacto-non-2-enónico (Fórmula I), y se representa por la siguiente estructura:

15



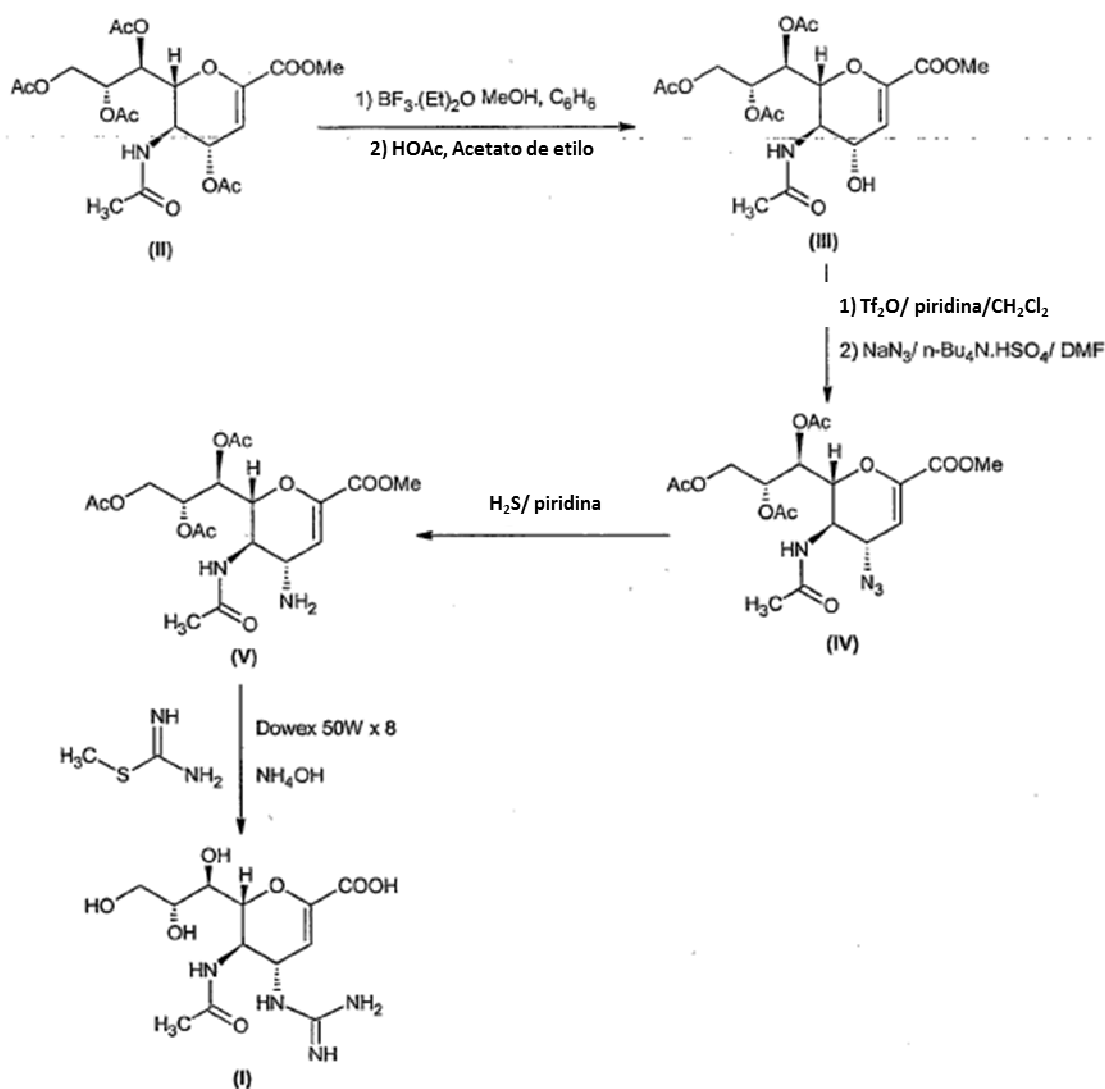
20

Fórmula I

Zanamivir se une a la región conservada de la enzima neuraminidasa de la gripe, que cataliza principalmente la escisión del ácido siálico terminal unido a glicolípidos y glicoproteínas.

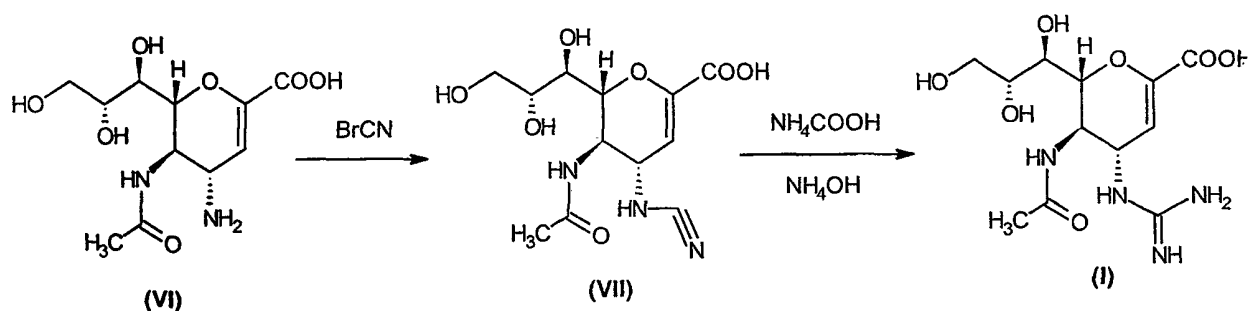
25

El proceso para la preparación de zanamivir se describió por primera vez en el documento EP0526543. El método sintético empleado en la patente se representa en el siguientes Esquema de reacción 1:

**Esquema 1**

en el que la desacetilación selectiva del 5-acetamido-4-acetoxi-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (II) con etearato de trifluoruro de boro proporciona el 5-acetamido-4-hidroxi-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (III) que con el tratamiento adicional con anhídrido trifluorometanosulfónico y azida de sodio proporciona el 5-acetamido-4-azido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (IV). La reducción del compuesto intermedio (IV) con sulfuro de hidrógeno en piridina da como resultado el correspondiente intermedio 5-acetamido-4-amino-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (V), que se condensa finalmente con S-metilisotiurea en agua y se saponifica a través de Dowex 50WX8 en disolución acuosa de hidróxido de amonio para dar como resultado zanamivir (I). Los problemas asociados con el proceso descrito son que incluso pasando sulfuro de hidrógeno gaseoso durante alrededor de 16 horas, no se produce una reducción completa de intermedio 4-azido al compuesto 4-amino. También, debido al excesivo uso del gas, existe el riesgo de una reducción indeseada en el doble enlace 2,3 junto con el grupo 4-azido. La reducción en exceso conduce a la formación de productos indeseados que necesitan procedimientos de purificación adicionales a fin de separar los productos indeseados.

El documento WO1994/07885 desvela un proceso para preparar zanamivir, tal como se proporciona en el Esquema 2 siguiente, tratando el ácido 5-acetamido-4-amino-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico (VI), obtenido a partir del documento WO1991/16320, con bromuro de cianógeno en presencia de acetato de sodio para dar como resultado el derivado de 4-cianoamida (VII) que se hace reaccionar adicionalmente con formiato de amonio y amoniaco.



Esquema 2

5 El documento AU672634 desvela la síntesis de zanamivir haciendo reaccionar el ácido 5-acetamido-4-amino-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico (VI) con pirazol-1H-carboxamida.

El documento EP0539204 desvela también la preparación de zanamivir tratando cianoderivados (VII) con un derivado de amina, o tratando el compuesto 4-amino (VI) con un compuesto carbamimídico.

10 El documento EP0623121 desvela el uso de un catalizador de Lindlar (catalizador de paladio dopado con plomo) para la conversión del 5-acetamido-4-azido-2,3-dideshidro-2,3,4,5-tetradeso-D-glicero-D-galacto-2-nonulopiranosidonato de metilo en su forma de 5-acetamido-4-amino-2,3-dideshidro-2,3,4,5-tetradeso-D-glicero-D-galacto-2-nonulopiranosidonato de metilo. Se ha encontrado que la recuperación del catalizador de Lindlar a partir de la disolución del reactivo requiere un procedimiento caro, lo que convierte el proceso en caro. También, este catalizador tiene un tiempo de vida corto debido al envenenamiento.

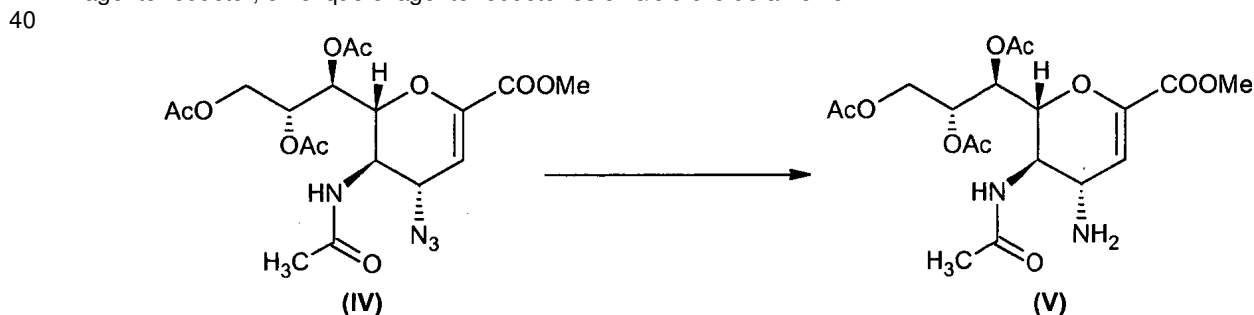
20 Uno de los intermediarios para su uso en la síntesis de zanamivir es el compuesto de fórmula VI, cuya síntesis se ha descrito anteriormente en las patentes anteriormente mencionadas reduciendo tanto el precursor azido con un catalizador de Lindlar como utilizando sulfuro de hidrógeno gaseoso. Estos procesos generan gran cantidad de impurezas indeseadas debido a las condiciones de reacción rigurosas que afectan adicionalmente la pureza y el rendimiento del producto. Por tanto, existe una necesidad de un proceso alternativo para la síntesis del compuesto (VI).

25 Douglas S. Johnson y Jie Jack Li: "7. Neuraminidase inhibitors for influenza: oseltamivir phosphate and zanamivir" En: Douglas S. Johnson y Jie Jack Li: "The Art of Drug Synthesis", 6 de Julio de 2007, John Wiley and Sons, páginas 95-114 desvelan procesos para la síntesis de zanamivir.

30 Los problemas asociados con los procesos de la técnica anterior implican el uso de un catalizador costoso, procedimientos de recuperación caros y tiempos de reacción altos. Por tanto, para superar estos problemas, se necesita un proceso mejorado o alternativo para la preparación de zanamivir que sea sencillo, económico, respetuoso con el medio ambiente e industrialmente escalable.

Sumario de la invención

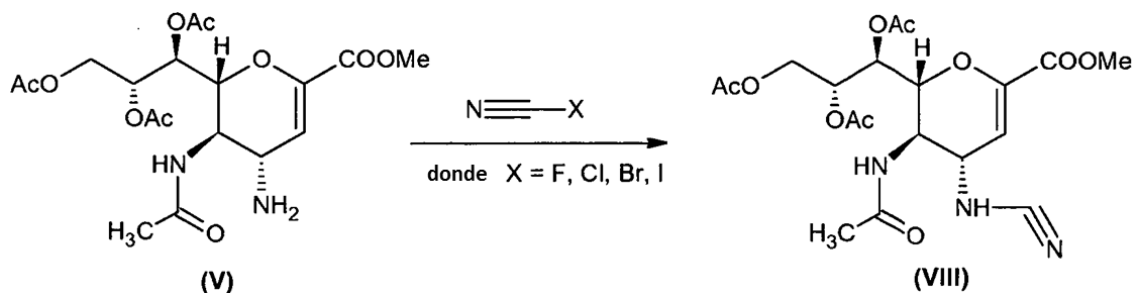
35 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar 5-acetamido-4-amino-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (V), dicho proceso comprende reducir el 5-acetamido-4-azido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-pyran-2-carboxilato de metilo (IV) en presencia de un agente reductor, en el que el agente reductor es cinc/cloruro de amonio.



En una realización, el agente reductor es polvo de cinc/cloruro de amonio.

45 De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VII), cuyo proceso comprende preparar un compuesto (V) de acuerdo con un primer aspecto de la invención

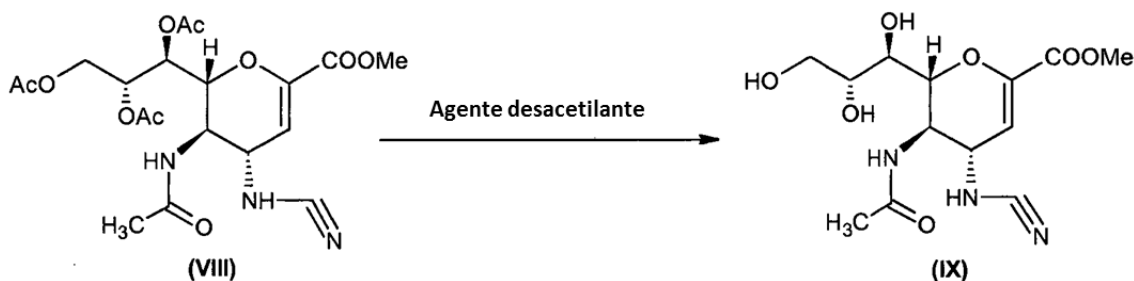
y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un haluro de cianógeno.



5 En una realización, el haluro de cianógeno es bromuro de cianógeno.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IX), cuyo proceso comprende la preparación de un compuesto (VIII) de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, y la desacetilación de un compuesto de fórmula (VIII).

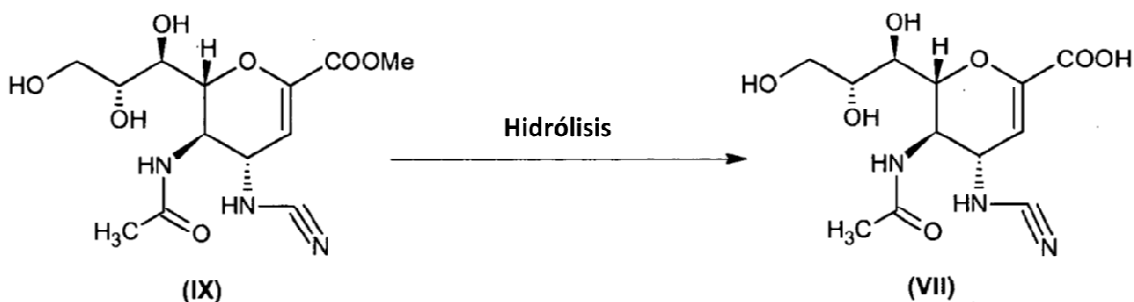
10



15 En una realización, el agente desacetilante se selecciona entre el grupo que consiste en metano/yodo, metanol/agua, t-butoxido de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y metóxido de sodio. Preferentemente, el agente desacetilante es metóxido de sodio.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VII), cuyo proceso comprende preparar un compuesto de fórmula (IX) de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, e hidrolizar el grupo éster de un compuesto de fórmula (IX).

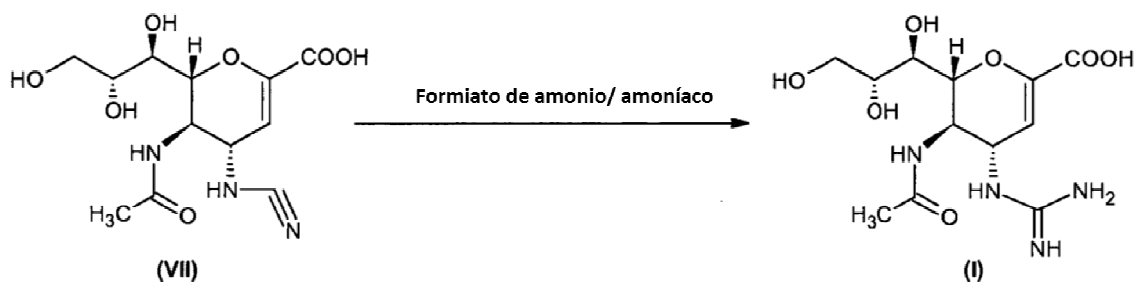
20



25 En una realización, la hidrólisis tiene lugar en presencia de una base orgánica o inorgánica. La base orgánica se puede seleccionar entre el grupo que consiste en piridina, dimetilamina, trimetilamina y etóxido de sodio. La base inorgánica se puede seleccionar entre el grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar zanamivir de fórmula (I), cuyo proceso comprende preparar un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con formiato de amonio en presencia de amoníaco.

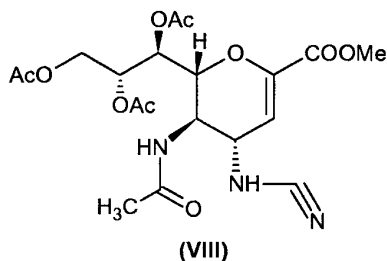
30



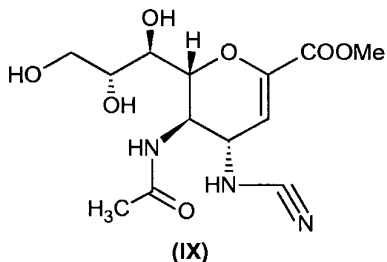
En una realización, el amoníaco está en forma de amoníaco gaseoso, amoníaco líquido, o una disolución acuosa de amoníaco. De forma adecuada, la reacción del compuesto (VII) para formar zanamivir se llevó a cabo a una temperatura elevada que oscilaba desde aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C.

Normalmente, el zanamivir se aísla en forma de sólido. El sólido bruto se puede purificar. Por ejemplo, el proceso puede comprender además recrystallizar el zanamivir bruto. En una realización, el producto sólido puede purificarse con agua, un disolvente alcohólico o sus mezclas. El zanamivir purificado que se produce normalmente tiene una pureza elevada, por ejemplo, una pureza del 99,5 % o más, tal como se determinó mediante HPLC.

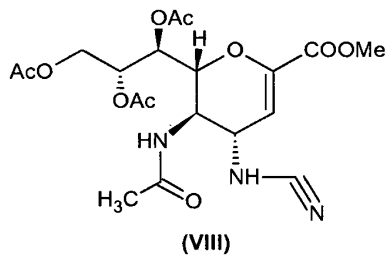
Se describe en el presente documento el 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo de fórmula (VIII).



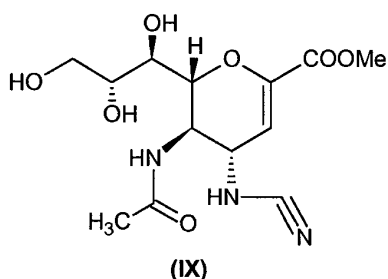
Se describe en el presente documento el 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo de fórmula (IX).



Se describe en el presente documento el uso del 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo de fórmula (VIII) en la síntesis de zanamivir.



Se describe en el presente documento el uso del 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo de fórmula (IX) en la síntesis de zanamivir.



Se describe en el presente documento zanamivir que tiene una pureza mayor que o igual a 99,5 %.

5 Se describe en el presente documento zanamivir preparado de acuerdo con el proceso descrito anteriormente.

Se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende zanamivir preparado de acuerdo con un proceso descrito anteriormente junto con uno o más excipientes.

10 Se describe en el presente documento el uso de zanamivir preparado de acuerdo con un proceso descrito anteriormente en medicina.

Se describe en el presente documento zanamivir preparado de acuerdo con un proceso descrito anteriormente para su uso en el tratamiento o la profilaxis del virus de la gripe A o del virus de la gripe B.

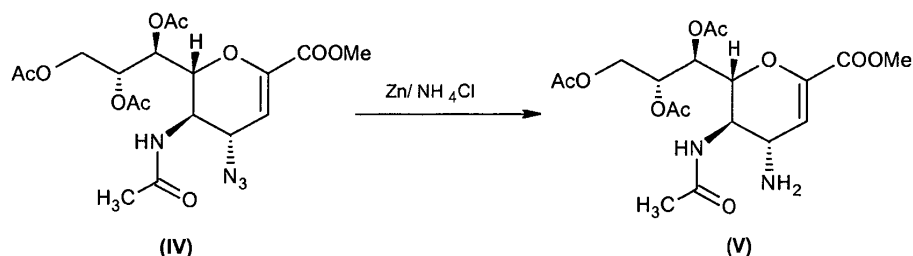
15

Descripción detallada de la invención

La invención se describirá ahora en detalle junto con determinadas realizaciones preferidas y opcionales de tal manera que diversos aspectos de la misma se pueden comprender y apreciar más completamente.

20

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar el 5-acetamido-4-amino-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (V) tal como se representa gráficamente en el siguiente Esquema 3



25

Esquema 3

30 La reducción del 5-acetamido-4-azido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo, que se puede obtener siguiendo el proceso mencionado en el documento EP0526543) (IV) con un agente reductor, en el que el agente reductor es cinc/cloruro de amonio, preferentemente polvo de cinc/cloruro de amonio, conduce a la formación del compuesto de fórmula (V). Se describe también el proceso en el que el agente reductor se selecciona entre el grupo que consiste en hidruro de aluminio litio, borohidruro de sodio, cloruro de cinc-férrico y cloruro férrico/yoduro de sodio.

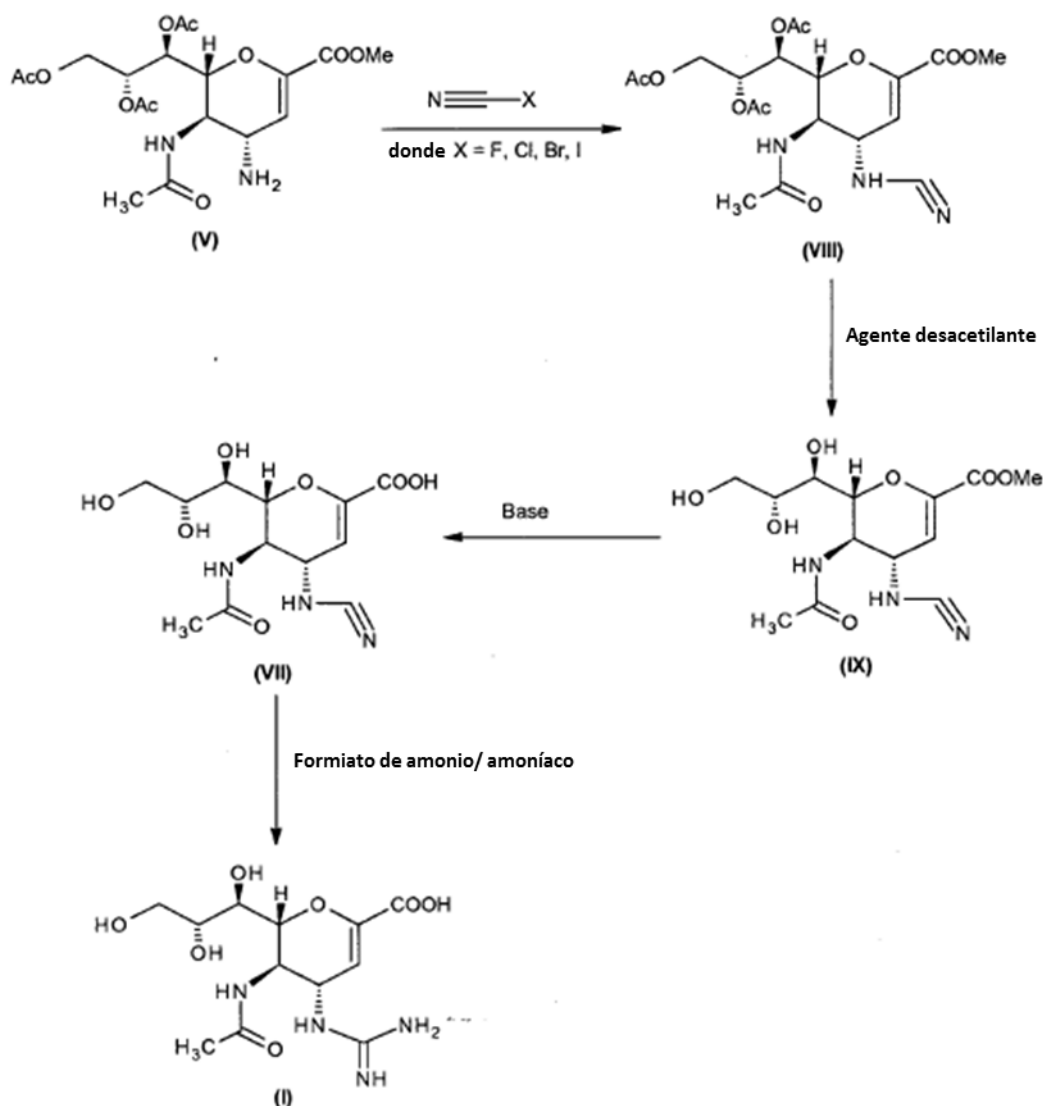
35

La reducción del grupo azida al correspondiente grupo amina se produce en condiciones suaves y se puede llevar a cabo a temperatura ambiente (por ejemplo 25 °C – 35 °C) debido al uso de un agente reductor más suave.

40 También, una importante característica de, por ejemplo, el cinc es que el proceso requiere menos tiempo para la finalización en comparación con los procesos de la técnica anterior.

Además, el uso de, por ejemplo, cinc, no produce una reducción indeseada del doble enlace 2,3 del anillo, evitando de esta manera la formación de productos secundarios.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar zanamivir cuyo proceso implica el uso de intermedios novedosos VIII y IX, tal como se representa a continuación en el esquema 4, en el que el compuesto (V) se prepara de acuerdo con el Esquema 3.

**Esquema 4**

De acuerdo con ello, en una realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar zanamivir de fórmula I, cuyo proceso comprende preparar un compuesto (V) de acuerdo con el Esquema 3 y:

A] tratar un compuesto de fórmula (V) con un haluro de cianógeno que se puede seleccionar entre fluoruro de cianógeno, cloruro de cianógeno, bromuro de cianógeno, o yoduro de cianógeno para obtener 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (VIII);

B] desacetilar el intermedio (VIII) para obtener el 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (IX). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un agente desacetilante que se puede seleccionar entre el grupo que consiste en metanol/yodo, metanol/agua, t-butoxido de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio o metóxido de sodio;

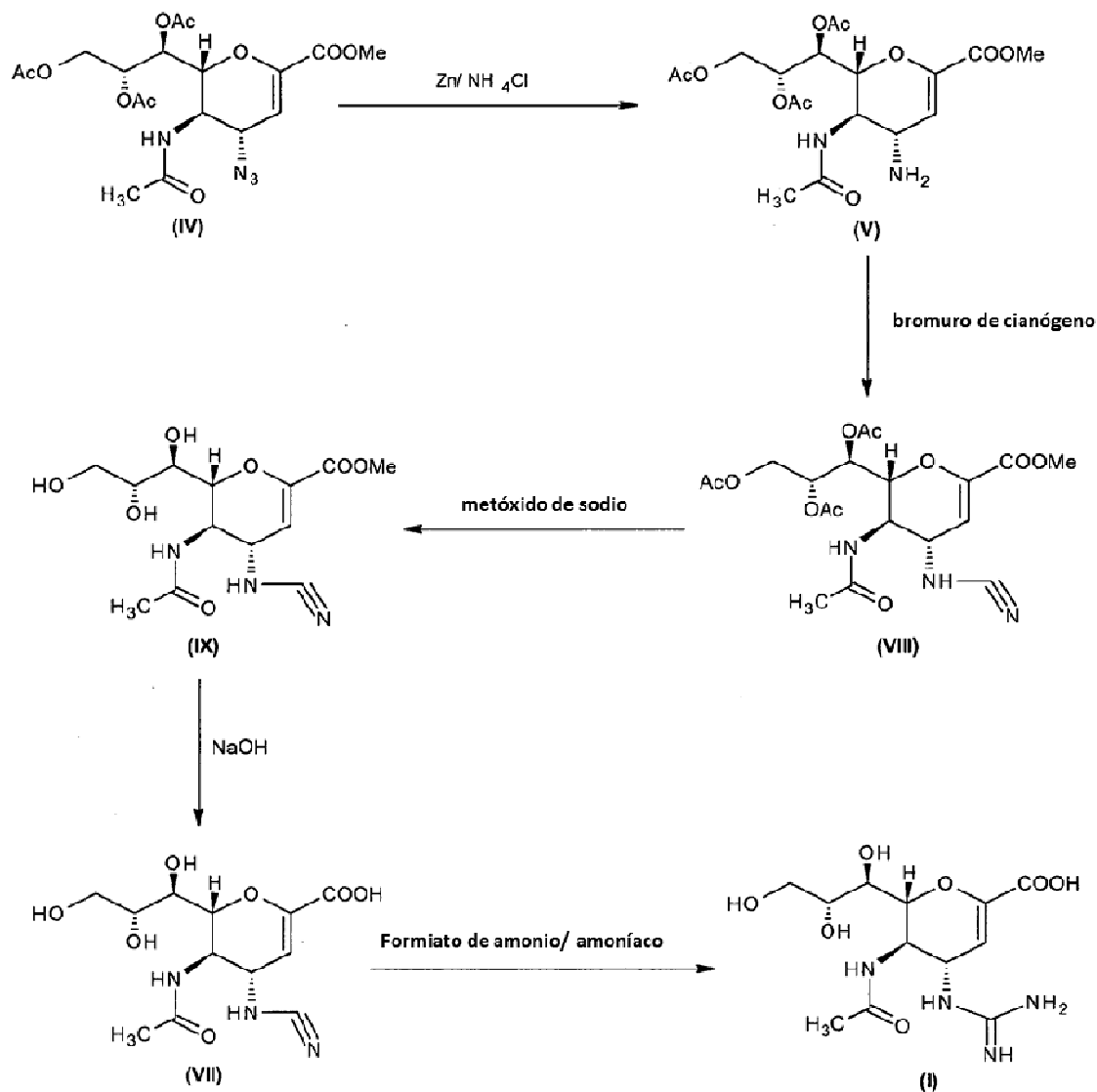
C] hidrolizar el compuesto (IX) en un medio básico para obtener el ácido 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico de fórmula (VII). La base usada en la reacción puede ser orgánica o inorgánica. Se puede seleccionar la base orgánica entre el grupo que consiste en piridina, dimetilamina, trimetilamina y etóxido de sodio. Se puede seleccionar la base inorgánica entre el grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.

D] hacer reaccionar el compuesto (VII) con el formiato de amonio en presencia de amoníaco, que puede estar en la forma de amoníaco gaseoso, amoníaco líquido o amoníaco acuoso y a una temperatura elevada, que

varía por ejemplo entre 80 °C a 100 °C, para obtener zanamivir (I).

El producto sólido puede opcionalmente purificarse con agua, un disolvente alcohólico o sus mezclas, para obtener zanamivir muy puro con una pureza HPLC de 99,5 o más.

Normalmente, el proceso para la preparación de zanamivir (I) de la presente invención se representa gráficamente en el Esquema 5 siguiente:



Esquema 5

En otra realización más, el proceso para preparar zanamivir se lleva a cabo aislando los intermedios obtenidos en las etapas anteriores.

El proceso de la presente invención implica el uso de cinc/cloruro de amonio como agente reductor que es un catalizador barato y fácilmente recuperable. Además, con el uso de este catalizador, el tiempo requerido para la finalización de la reacción es más corto en comparación con los procesos de la técnica anterior, en los que se requieren aproximadamente 4 a 16 horas para que tenga lugar la reducción. El proceso de la presente invención es sencillo, económico, respetuoso con el medio ambiente e industrialmente escalable.

Los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, servirán para ilustrar la práctica de la presente invención, se entiende que los ejemplos concretos que se muestran lo son a modo de ejemplo y a fines de la descripción ilustrativa de las realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplo**Etapas A: Preparación del 5-acetamido-4-amino-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo compuesto (IV) al compuesto (V)**

Se introdujeron en un reactor 55 g de 5-acetamido-4-azido-6-(9,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo, 500 ml de alcohol desnaturalizado y 100 ml de agua con agitación a temperatura ambiente. A la masa de reacción se añadieron 14 g de cloruro de amonio y 18 g de polvo de cinc. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C – 30 °C durante 30 minutos. Cuando finalizó la reacción, la masa de reacción se enfrió a 10 °C y a continuación se filtró a través de hyflo. El filtrado se concentró a vacío para obtener un producto sólido que se disolvió a continuación en aproximadamente 200 ml de dicloruro de metileno. La capa orgánica se filtró y concentró para dar como resultado 52 g del compuesto del título sólido, seco a vacío (rendimiento – 94 %, pureza de HPLC – 96 %).

Etapas B: Preparación del metil 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo compuesto (V) al compuesto (VIII)

Se agitaron 10 g de compuesto, obtenido de la etapa A con 70 ml de metanol. La masa de la reacción resultante se enfrió a 15 °C y a continuación se añadió acetato de sodio (4,2 g). Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de cianógeno (3,0 g) disuelta en 30 ml de metanol y se agitó a 15 °C. Tras finalizar la adición, la masa de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora y se usó tal cual en la siguiente etapa de síntesis.

Etapas C: Preparación del 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo -compuesto (VIII) a compuesto (IX)

10,5 g de la masa de reacción de la etapa B que contenía metanol se enfriaron a aproximadamente 15 °C y a continuación se añadió metóxido de sodio (3,1 g) a 10 °C – 15 °C. La masa de reacción se agitó durante 30 min a 20 °C y se vigiló. Esta masa de reacción (7,6 g) se utilizó en la siguiente etapa de síntesis.

Etapas D: Preparación del ácido 5-acetamido-4-cianamido-6-(1,2,3-trihidroxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico compuesto (IX) a compuesto (VII)

Una disolución de masa de reacción (7,6 g), procedente de la etapa C, en metanol, se enfrió a 15 °C. A esta disolución de hidróxido de sodio (0,9 g) en 30 ml, se añadió agua a 15 °C y a continuación se agitó a 25 °C durante una hora. Tras la finalización de la reacción se introdujeron 50 ml de agua y el pH de la masa de reacción se ajustó con la resina catiónica amberlita a pH 6,5 – 7. La resina se filtró, se lavó con agua desionizada y el filtrado se concentró por debajo de 50 °C hasta obtener un residuo sólido (7,3 g).

Etapas E: Preparación de zanamivir

En un recipiente de reacción, se tomaron 7,3 g del residuo sólido y a lo anterior se añadieron 7,3 g de formiato de amonio junto con 140 ml de amoníaco a 25 °C – 30 °C. La masa de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h, se añadieron 0,7 g de carbón activo a esta masa de reacción y el contenido se agitó durante aproximadamente 1 h. A continuación la masa se enfrió a 20 °C – 25 °C y se filtró. El filtrado se concentró a 60 °C a vacío hasta obtener un residuo al cual se añadieron 100 ml de metanol y se agitó. El sólido resultante se filtró y se secó a vacío para dar como resultado 5,0 del compuesto del título (rendimiento – 69 %, pureza de HPLC – 85 %).

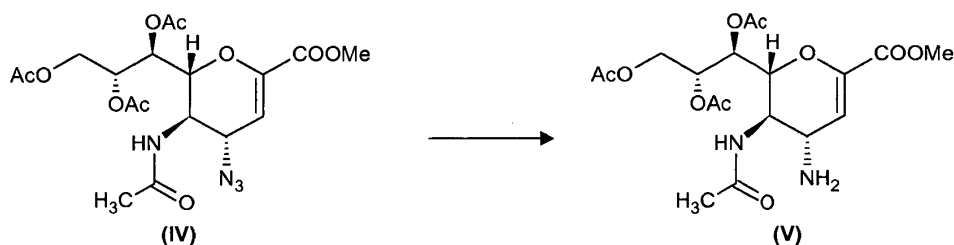
Etapas F: Purificación de zanamivir

Zanamivir bruto (5 g), procedente de la etapa anterior, se agitó con 50 ml de agua y se calentó a 90 °C para conseguir la suspensión. A lo anterior se añadieron 4 g de carbón activo que se filtraron en caliente a través de hyflo hasta conseguir una disolución transparente. Al filtrado transparente se añadieron 15 ml de alcohol isopropílico gota a gota. El sólido obtenido de esta manera se filtró, se lavó con alcohol isopropílico y se secó a vacío a 60 °C hasta obtener 2,5 g de zanamivir puro (pureza de HPLC – 99,5 %).

Se apreciará que la invención se puede modificar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

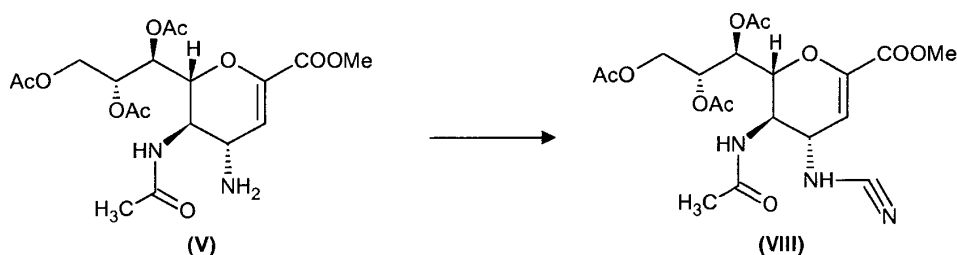
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 5-acetamido-4-amino-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxilato de metilo (V), proceso que comprende reducir el 5-acetamido-4-azido-6-(1,2,3-triacetoxipropil)-5,6-dihidro-4H piran-2-carboxilato de metilo (IV) en presencia de un agente reductor, en donde el agente reductor es cinc/cloruro de amonio



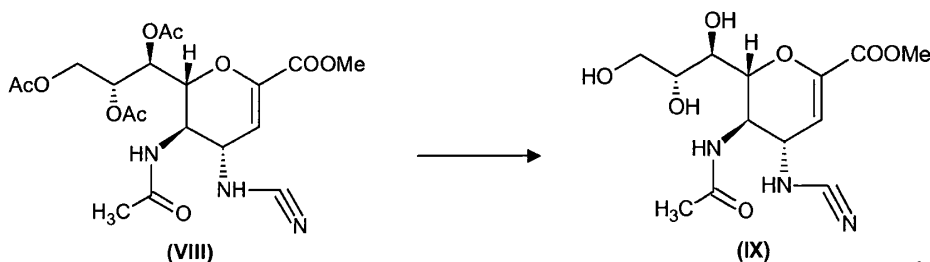
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente reductor es polvo de cinc/cloruro de amonio

3. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VIII), proceso que comprende preparar un compuesto (V) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un haluro de cianógeno de fórmula $N=C-X$, en la que X es flúor, cloro, bromo o yodo.



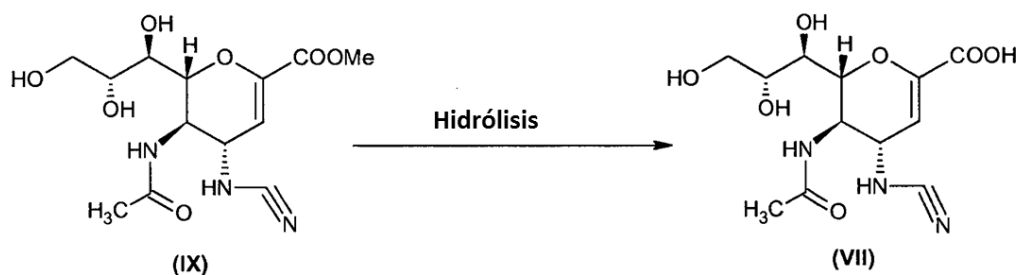
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el haluro de cianógeno es bromuro de cianógeno.

5. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IX), proceso que comprende la preparación de un compuesto (VIII) de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, y la desacetilación del compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un agente desacetilante.



6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente desacetilante se selecciona entre el grupo que consiste en metanol/yodo, metanol/agua, t-butoxido de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio y metóxido de sodio.

7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (VII), proceso que comprende preparar un compuesto de fórmula (IX) de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, e hidrolizar el compuesto de fórmula (IX).



8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la hidrólisis tiene lugar en presencia de una base orgánica o inorgánica.
- 5 9. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en piridina, dimetilamina, trimetilamina, etóxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio.
- 10 10. Un proceso para preparar zanamivir, proceso que comprende preparar un compuesto de fórmula (VII) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con formiato de amonio en presencia de amoníaco para obtener zanamivir.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además recristalizar el zanamivir.