

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**PROCESOS E INTERMEDIARIOS PARA HACER 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-HIDROXIETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-D]TIENO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)ACETONITRIL**O".-Clase **C07D 495/14**.-Expediente número **NC2016/0004392**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 20 de marzo de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1287** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se describen a continuación:

- La **reivindicación 1** actualmente presentada ha sido modificada para definir que se prepara una forma cristalina hidratada de un compuesto de fórmula Ia a partir de una mezcla de reacción de partida que comprende el compuesto de Fórmula Ia y un compuesto de Fórmula Ib. Asimismo, se especificó que la primera base fuerte es un alcóxido C₁₋₆ y que el ácido empleado es ácido clorhídrico. Esta modificación presenta sustento en el Ejemplo 6 de la descripción actualmente presentada.
- Las **reivindicaciones 2 y 3** actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.
- Las **reivindicaciones 4 a 53 y 63 a 71** actualmente presentadas han sido reenumeradas de tal forma que ahora son las reivindicaciones 2 a 51 y 52 a 60 en el capítulo reivindicatorio modificado.
- Las **reivindicaciones 54 a 62** han sido reenumeradas de tal forma que ahora son las reivindicaciones 61 a 69 en el capítulo reivindicatorio modificado. Asimismo, en dicha nueva reivindicación 61, se han definido las intensidades relativas de los picos 2-teta de la forma cristalina reclamada, y en la nueva reivindicación 68 se ha definido el rango de temperatura. Estas modificaciones presentan sustento en la Tabla 2 de la descripción actualmente presentada.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 69 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del proceso e intermediarios para preparar 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)acetonitrilo, objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Objeciones al Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- *“El capítulo reivindicatorio no es claro, porque las reivindicaciones 63-71 dependientes de la reivindicación 1 están ubicadas luego de las reivindicaciones 54-62; se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.”*

Con respecto a la objeción presentada, me permito indicar que tal y como se menciona en el numeral 3.1 del presente memorial, las reivindicaciones 54-62 han sido reenumeradas de tal forma que ahora son las reivindicaciones 61 a 69 en el capítulo reivindicatorio modificado. De esta manera, dichas reivindicaciones ahora se encuentran luego de las reivindicaciones 63 a 71 (reivindicaciones 52 a 60 en el capítulo modificado).

En este sentido, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 1 no es clara, dado que no define adecuadamente a la primera base fuerte y al ácido y no es suficiente definir estas características mediante las expresiones "(...) una base de alcóxido o un alcóxido de metal alcalino (...) " y "(...) con ácido (...)", ya que estas definiciones incluyen un sinnúmero de posibilidades que no encuentran sustento en la memoria descriptiva, además, sobre la reivindicación independiente recae el peso de la patentabilidad y es en estas donde se deben definir las características técnicas esenciales que permiten la conversión estereoquímica reclamada. Se enfatiza que en lo concerniente a este tipo de conversiones y la obtención de polimorfos la definición de los ingredientes es fundamental, toda vez que definiciones tan amplias como las presentadas arriba no garantizarían la obtención de la forma cristalina (2R, 5S) del compuesto Ia. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

A este respecto, me permito llamar la atención del Examinador al hecho de que la reivindicación 1 ha sido modificada para definir las características mencionadas. En este orden de ideas:

- La primera base fuerte es un alcóxido C₁₋₆ de un metal alcalino, y
- El ácido es ácido clorhídrico.

Teniendo en cuenta dicha modificación, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 1 no es clara, comoquiera que el objeto de la invención es obtener una forma cristalina hidratada (2R, 5S) del compuesto de fórmula Ia, pero dentro del preámbulo no se considera dicha característica, se sugiere hacer las precisiones necesarias."*

Con respecto a la objeción presentada, me permito indicar que, de acuerdo con la sugerencia del Examinador, la reivindicación 1 ha sido modificada, de tal forma que ahora reclama: *"Un proceso para preparar una forma cristalina hidratada de un compuesto de fórmula Ia"*

En este sentido, resulta claro el objeto de la invención a proteger. Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- *"Las reivindicaciones 1, 6 y 9 no son claras, porque definen que de manera simultánea los compuestos Ia y Ib están en la mezcla de reacción de partida, no obstante, el objeto de la reivindicación es obtener el compuesto Ia a partir del Ib,*

en otras palabras, el compuesto Ia ya se encuentra en la mezcla de reacción de partida. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."

Sobre esta objeción, me permito llamar la atención del Examinador al hecho de que la reivindicación 1 ahora define que el proceso para la obtención de una **forma cristalina hidratada del compuesto de fórmula Ia** se lleva a cabo a partir de una mezcla de reacción de partida que comprende el compuesto de fórmula Ia y el compuesto de fórmula Ib. En este sentido resulta evidente que la mezcla de partida debe contener el compuesto de fórmula Ia, con el fin de obtener a partir del proceso, su forma cristalina hidratada.

Por lo anterior, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 54 no es clara, en virtud que sólo define al cristal únicamente por sus ángulos 2-theta; se enfatiza que los cristales deben ser definidos mediante sus ángulos e intensidades, más cuando varias formas polimórficas pueden compartir los mismos ángulos. Además, dentro del acápite descriptivo se encuentran las adecuadas caracterizaciones de los cristales. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

A este respecto, me permito indicar que la reivindicación 54 (reivindicación 61 en el capítulo modificado) ahora define la intensidad de cada uno de los picos de la forma cristalina reclamada. En consecuencia, la objeción arriba mencionada ha sido superada.

- *"La reivindicación 61 no es clara, ya que la expresión "(...) aproximadamente temperatura ambiente (...)" no permite distinguir la temperatura de reacción, máxime cuando la temperatura ambiente promedio puede variar de un sitio geográfico a otro y lo anterior, podría no permitir la obtención del compuesto de fórmula II. Se sugiere incluir el rango de temperatura que permite alcanzar la obtención del compuesto de fórmula II."*

Con respecto a la objeción presentada, me permito indicar que la reivindicación 61 (reivindicación 68 en el capítulo modificado) ha sido modificada para indicar que la suspensión se lleva a cabo a una temperatura de 20°C a 30°C.

Teniendo en cuenta dicha modificación, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"Las reivindicaciones 60 y 62 no son claras, porque repiten materia de forma innecesaria, dado que ambas reclaman como solvente agua. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Sobre esta objeción, me permito indicar que las reivindicaciones 60 y 62 (reivindicaciones 67 y 69 en el capítulo modificado) protegen un proceso en donde el componente solvente comprende agua y consiste en agua, respectivamente. En este sentido, me permito afirmar que el objeto a proteger de ambas reivindicaciones es diferente.

En consecuencia, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

En vista de todo lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar el proceso e intermediarios para preparar 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)acetonitrilo, dado que define la invención a través de sus características técnicas esenciales. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

5. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:

- Las **páginas 96 a 109** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **69 reivindicaciones**.

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

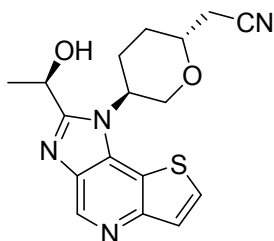
T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloedacamacho.com**

notificacionespatentes@lloedacamacho.com

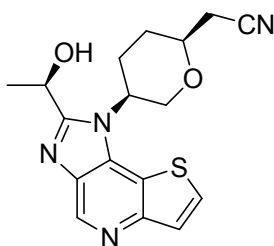
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una forma cristalina hidratada de un compuesto de fórmula Ia:



Ia

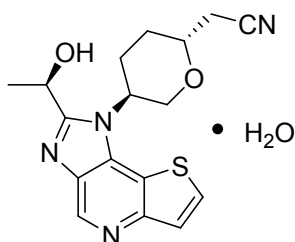
a partir de una mezcla de reacción de partida que comprende el compuesto de Fórmula Ia y un compuesto de Fórmula Ib:



Ib,

que comprende:

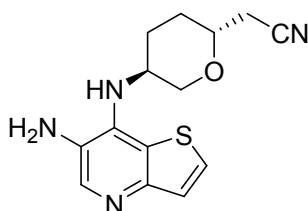
- (i) hacer reaccionar la mezcla de reacción de partida que comprende el compuesto de Fórmula Ia y el compuesto de Fórmula Ib con una primera base fuerte en presencia de un primer componente solvente que comprende alcohol isopropílico; en donde la primera base fuerte es un alcóxido C₁₋₆ de metal alcalino;
 - (ii) neutralizar la mezcla de reacción con ácido clorhídrico después de la racemización promovida por bases del paso (i); y
 - (iii) aislar el producto crudo.
2. El proceso de la reivindicación 1 en donde la primera base fuerte es *terc*-butóxido de potasio.
 3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula Ia se prepara como un compuesto de fórmula II:



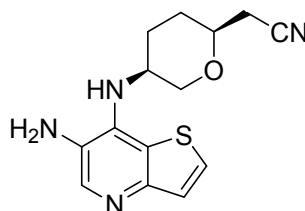
II

en donde la preparación comprende suspender el compuesto de fórmula Ia en un componente solvente que comprende agua.

4. El proceso de la reivindicación 1 en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb:

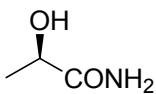


IIIa



IIIb

con un compuesto de Fórmula IV:

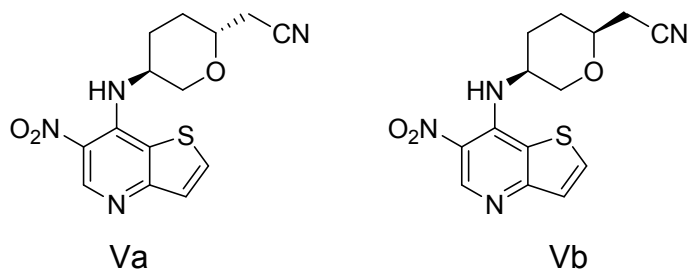


IV

en presencia de un reactivo alquiloxonio C_{1-6} y un segundo componente solvente que comprende etanol, tetrahidrofurano, o etanol y tetrahidrofurano, para obtener la mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula Ia y un compuesto de fórmula Ib.

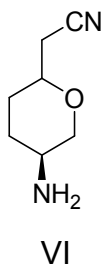
5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con dicho reactivo de alquiloxonio C_{1-6} en el segundo componente solvente antes de la reacción de una mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb.
6. El proceso de la reivindicación 4 o 5, en donde el reactivo de alquiloxonio C_{1-6} es tetrafluoroborato de trietiloxonio.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula Va y un compuesto de fórmula Vb:

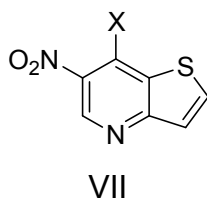


con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un tercer componente solvente que comprende 2,2,2-trifluoroetanol, para obtener la mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb.

8. El proceso de la reivindicación 7, en donde el catalizador de hidrogenación es paladio en carbono.
9. El proceso de la reivindicación 7 o 8, en donde además comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI:



o una sal de este, con un compuesto de fórmula VII:

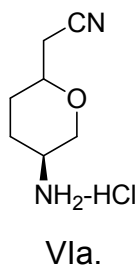


en presencia de una primera base de amina terciaria y un cuarto componente solvente que comprende N,N-dimetilformamida, en donde:

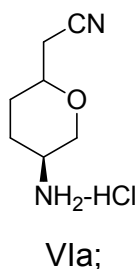
X es un grupo halo;

para obtener la mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula Va y un compuesto de fórmula Vb.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el compuesto de fórmula VI, o sal de este, es una sal de fórmula VIa:

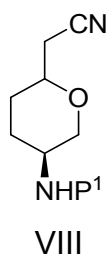


11. El proceso de la reivindicación 9 o 10, en donde X es cloro.
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la primera base de amina terciaria es N-etil-N-isopropilpropan-2-amina.
13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde el compuesto de fórmula VI, o sal de este, es una sal de fórmula Vla:



el cuarto componente solvente comprende N,N-dimetilformamida; la primera base de amina terciaria es N-etil-N-isopropilpropan-2-amina; y X es cloro.

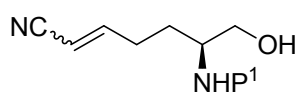
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en donde el compuesto de fórmula VI, o sal de este, se produce mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII:



en condiciones de desprotección para formar el compuesto de fórmula VI, o sal de este; en donde P¹ es un grupo protector amina.

15. El proceso de la reivindicación 14, en donde las condiciones de desprotección implican hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un primer ácido fuerte.

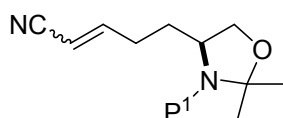
16. El proceso de la reivindicación 14 o 15, en donde el primer ácido fuerte es HCl.
17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde P¹ es t-butoxicarbonilo.
18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el compuesto de fórmula VIII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX:



IX

en presencia de una segunda base fuerte y un quinto componente solvente que comprende tetrahidrofurano, en donde $\sim$ indica un enlace *cis* o *trans*, y donde la segunda base fuerte es una base de alcóxido o un alcóxido de metal alcalino.

19. El proceso de la reivindicación 18, en donde la segunda base fuerte es una base de alcóxido C₁₋₆.
20. El proceso de la reivindicación 18, en donde el alcóxido de metal alcalino es metóxido de sodio.
21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde dicho compuesto de fórmula IX se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula X:

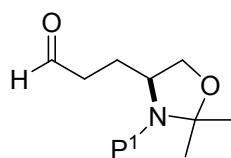


X

en presencia de un segundo ácido fuerte y un sexto componente solvente que comprende metanol, en donde $\sim$ indica un enlace *cis* o *trans*.

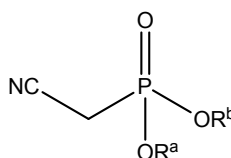
22. El proceso de la reivindicación 21, en donde el segundo ácido fuerte es ácido *p*-toluenosulfónico.
23. El proceso de la reivindicación 21 o 22, en donde dicho compuesto de fórmula X se prepara mediante un proceso que comprende:

- (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII:



XII

con un reactivo de Wittig en presencia de un séptimo componente solvente que comprende tetrahidrofurano, en donde dicho reactivo de Wittig se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXI:

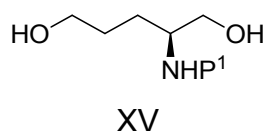


XXI

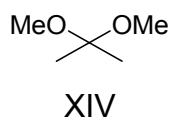
en presencia de una tercera base fuerte, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente alquilo C_{1-6} , en donde la tercera base fuerte es una base de alcóxido o un alcóxido de metal alcalino.

24. El proceso de la reivindicación 23, en donde antes de (i), el compuesto de fórmula XXI se hace reaccionar con la tercera base fuerte en dicho séptimo componente solvente.
 25. El proceso de la reivindicación 23 o 24, en donde cada uno de R^a y R^b es etilo.
 26. El proceso de la reivindicación 24 o 25, en donde la tercera base fuerte es *tert*-butóxido de potasio.
 27. El proceso de la reivindicación 25 o 26, en donde dicho compuesto de fórmula XII se prepara mediante un proceso que comprende oxidar un compuesto de fórmula XIII:
-
- XIII.
28. El proceso de la reivindicación 27, en donde dicha oxidación comprende agregar un primer agente oxidante al compuesto de fórmula XIII para formar una primera mezcla.

29. El proceso de la reivindicación 28, en donde el primer agente oxidante es radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (TEMPO).
30. El proceso de la reivindicación 28 o 29, en donde dicha adición de dicho primer agente oxidante se lleva a cabo en presencia de cloruro de tetra-N-butilamonio.
31. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, en donde la oxidación además comprende agregar una base y un segundo agente oxidante a dicha primera mezcla.
32. El proceso de la reivindicación 31, en donde el segundo agente oxidante es un compuesto de N-halosuccinimida.
33. El proceso de la reivindicación 31, en donde el segundo agente oxidante es N-clorosuccinimida.
34. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 33, en donde dicho compuesto de fórmula XIII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV:

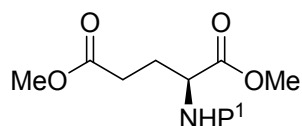


con un compuesto de fórmula XIV:



en presencia de eterato dietílico de trifluoruro de boro y un octavo componente solvente que comprende acetona.

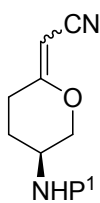
35. El proceso de la reivindicación 34, en donde dicho compuesto de fórmula XV se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVI:



XVI

en presencia de un primer agente reductor y un noveno componente solvente que comprende tetrahidrofurano.

36. El proceso de la reivindicación 35, en donde el primer agente reductor es borohidruro de litio.
37. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el compuesto de fórmula VIII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII:

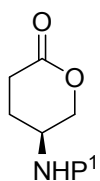


XVII

con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un décimo componente solvente que comprende metanol.

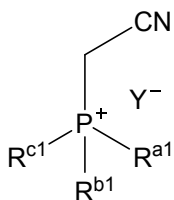
38. El proceso de la reivindicación 37, en donde el catalizador de hidrogenación es paladio en carbono.
39. El proceso de la reivindicación 37 o 38, en donde dicho compuesto de fórmula XVII se prepara mediante:

(i) reacción de un compuesto de fórmula XVIII:



XVIII

con un reactivo de Wittig en presencia de un undécimo componente solvente que comprende tetrahidrofurano, dimetilacetamida o tetrahidrofurano y dimetilacetamida, en donde dicho reactivo de Wittig se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXII:



XXII

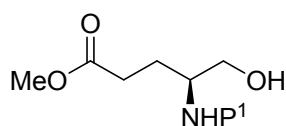
con una cuarta base fuerte, en donde:

cada uno de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} es independientemente alquilo C_{1-6} ;

Y^- es un ión de haluro, y en donde

la cuarta base fuerte es una base de alcóxido, un alcóxido de metal alcalino o hexametildisilazida.

40. El proceso de la reivindicación 39, en donde Y^- es Cl^- .
41. El proceso de la reivindicación 39 o 40, en donde cada uno de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} es metilo.
42. El proceso de la reivindicación 39 o 40, en donde cada uno de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} es n-butilo.
43. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42, en donde la cuarta base fuerte es *terc*-butóxido de potasio.
44. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 42, en donde la cuarta base fuerte es hexametildisilazida de litio.
45. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 39 a 44, en donde dicho compuesto de fórmula XVIII se forma a través de un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIX:

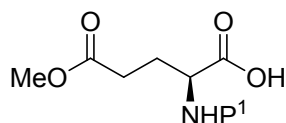


XIX

en presencia de un ácido orgánico débil y un duodécimo componente solvente que comprende tolueno.

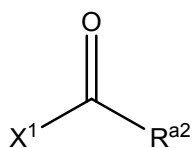
46. El proceso de la reivindicación 45, en donde el ácido orgánico débil es ácido acético.
47. El proceso de la reivindicación 45 o 46, en donde dicho compuesto de fórmula XIX se forma mediante un proceso que comprende:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XX:



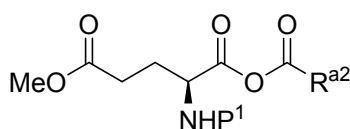
XX

con un compuesto de fórmula XXIII:



XXIII

en presencia de una segunda base de amina terciaria y un decimotercero componente solvente que comprende tetrahidrofurano para formar un compuesto de fórmula XXIV:



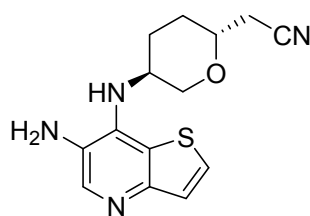
XXIV

en donde

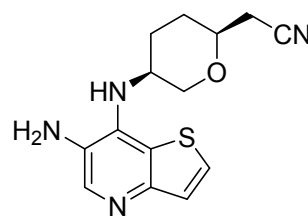
R^{a2} es alcoxi C₁₋₄;

X¹ es halo.

48. El proceso de la reivindicación 47, en donde el compuesto de fórmula XXIII es cloroformiato de etilo.
49. El proceso de la reivindicación 47 o 49, en donde la segunda base de amina terciaria es N-metilmorfolina.
50. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, que además comprende reducir dicho compuesto de fórmula XXIV con un segundo agente reductor.
51. El proceso de la reivindicación 50, en donde dicho segundo agente reductor es borohidruro de sodio.
52. El proceso de la reivindicación 1, en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb:

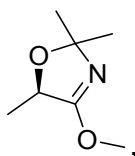


IIIa



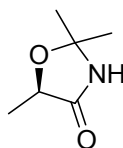
IIIb

con (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol:



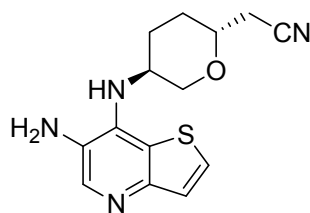
o una sal de este, para obtener la mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula Ia y un compuesto de fórmula Ib.

- 53.** El proceso de la reivindicación 52, en donde dicho (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol se prepara mediante la reacción de (*R*)-2,2,5-trimetiloxazolidin-4-ona:

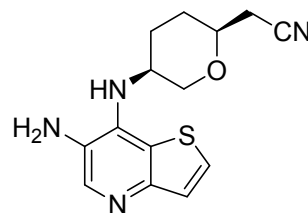


con un tetrafluoroborato de trimetiloxonio.

- 54.** El proceso de la reivindicación 53, en donde las etapas de reacción de (*R*)-2,2,5-trimetiloxazolidin-4-ona con tetrafluoroborato de trimetiloxonio para formar (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol y reacción de (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol con una mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb se llevan a cabo en el mismo paso sin aislar (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol.
- 55.** El proceso de la reivindicación 1, en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb:

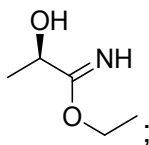


IIIa



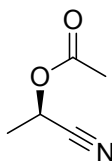
IIIb

con 2-hidroxiopropanimidato de (*R*)-etilo:



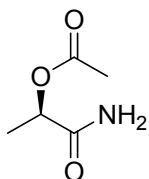
para obtener la mezcla de reacción de partida que comprende un compuesto de fórmula Ia y un compuesto de fórmula Ib.

- 56.** El proceso de la reivindicación 55, en donde dicho 2-hidroxiopropanimidato de (*R*)-etilo se prepara mediante la reacción de acetato de (*R*)-1-cianoetilo:



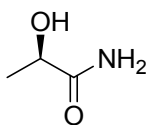
con etanol en presencia de un ácido fuerte.

- 57.** El proceso de la reivindicación 56, en donde dicho ácido fuerte utilizado en la reacción de acetato de (*R*)-1-cianoetilo con etanol es cloruro de hidrógeno.
- 58.** El proceso de de la reivindicación 56 o 57, en donde dicho acetato de (*R*)-1-cianoetilo se forma mediante la reacción de acetato de (*R*)-1-amino-1-oxopropan-2-ilo:



con cloruro cianúrico.

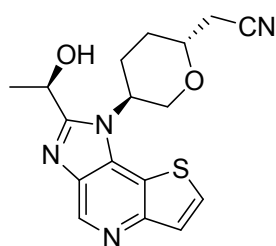
- 59.** El proceso de la reivindicación 58, en donde dicho acetato de (*R*)-1-amino-1-oxopropan-2-ilo se prepara mediante la protección de (*R*)-2-hidroxiopropanamida:



con cloruro de acetilo en presencia de una tercera base de amina terciaria.

- 60.** El proceso de la reivindicación 59, en donde dicha tercera base de amina terciaria es 4-metilmorfolina.

- 61.** Una forma cristalina anhidra de un compuesto de fórmula Ia:



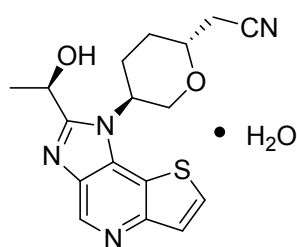
Ia.

en donde la forma cristalina comprende cuatro picos de XRPD, en términos de 2-teta, seleccionados de $8,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, y $26,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

en donde el pico a $8,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ exhibe una intensidad relativa de aproximadamente 38%, el pico a $16,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ exhibe una intensidad relativa de aproximadamente 99%, el pico a $19,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ exhibe una intensidad relativa de aproximadamente 50%, el pico a $24,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ exhibe una intensidad relativa de aproximadamente 55%, y el pico a $26,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ exhibe una intensidad relativa de aproximadamente el 29%.

- 62.** Un proceso para formar la forma anhidra de un compuesto de fórmula Ia de la reivindicación 61 que comprende:

- (i) agregar n-heptano a una primera mezcla que comprende un compuesto de fórmula II:

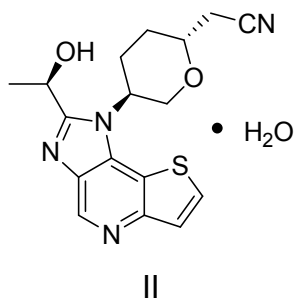


II

y un primer componente solvente, en donde el primer componente solvente comprende acetato de etilo.

- 63.** El proceso de la reivindicación 62, en donde el primer componente solvente además comprende metanol.
- 64.** El proceso de la reivindicación 63, que además comprende antes de (i):

- (ii) disolver el compuesto de fórmula II en metanol para formar una segunda mezcla que comprende el compuesto de fórmula Ia y un segundo componente solvente que comprende metanol;
 - (iii) filtrar la segunda mezcla; y
 - (iv) agregar acetato de etilo a la segunda mezcla para formar la primera mezcla.
- 65.** El proceso de la reivindicación 63 o 64, que además comprende calentar la primera mezcla a una temperatura entre 60 °C a 75 °C.
- 66.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 65, que comprende retirar una porción del acetato de etilo y metanol para formar la primera mezcla mediante destilación.
- 67.** Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II:



- que comprende suspender una forma anhidra de 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahydro-2H-piran-2-il)acetonitrilo en un componente solvente que comprende agua.
- 68.** El proceso de la reivindicación 67, en donde dicha suspensión se lleva a cabo a una temperatura de 20°C a 30°C.
- 69.** El proceso de la reivindicación 67, en donde el componente consiste en agua.