

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 842**

51 Int. Cl.:

C08F 2/22 (2006.01)

C08F 4/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2011 E 11713240 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2552970**

54 Título: **Proceso para polimerización continua en emulsión**

30 Prioridad:

01.04.2010 EP 10158997

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

18.11.2014

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (50.0%)

Het Overloon 1

6411 TE Heerlen, NL y

**DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG. GMBH &
CO KG (50.0%)**

72 Inventor/es:

LUETTGEN, KARSTEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 522 842 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 polimerización continua en emulsión.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de polímeros y a un aparato para realizar este proceso.

- 5 Para la fabricación de polímeros se conocen y aplican procedimientos discontinuos y semicontinuos (véase Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª edición, en CDrom). Para ambos tipos de procesos discontinuos, la seguridad del proceso térmico es un reto, dado que después del comienzo de la reacción fundamentalmente exotérmica únicamente es posible un control escaso en lo que respecta a la conversión y el desprendimiento de calor. Esto significa que es muy difícil mantener una calidad estable del producto, dando como resultado tolerancias
10 amplias de las especificaciones del producto.

Una desventaja adicional es que ciertos parámetros de un proceso discontinuo de este tipo son únicamente válidos para un equipo específico (combinación de reactor y agitador), de tal modo que un aumento de la productividad por utilización de un reactor mayor o alternativamente el uso de un reactor diferente no es posible fácilmente.

- 15 Es sabido que una polimerización en emulsión/suspensión puede realizarse de manera continua, en cuyo caso por ejemplo se forma una emulsión en un mezclador estático, y las reacciones de polimerización durante este proceso dan como resultado una suspensión del producto en un disolvente acuoso u orgánico. Un montaje de este tipo se describe por ejemplo en DE 19816886C2 o EP 1.439.196A1. En ambas patentes se describe que una solución de monómero y un iniciador de radicales tienen que ser dos alimentaciones diferentes que se mezclan por medio de un micro-mezclador. Una polimerización puede hacer uso de un iniciador de radicales para comenzar la reacción de
20 radicales en cadena. El iniciador de radicales se activa por un aumento de temperatura sea antes o después de la mezclado con la mezcla de reacción. En DE 19816886C2 y 1.439.196A1, el iniciador de radicales se calienta antes de la mezclado, a fin de formar radicales. Con ello, los monómeros sufren una reacción para formar el polímero durante y directamente después de la micro-mezclado.

- 25 El aumento de temperatura necesario para el comienzo de la reacción de radicales en cadena puede aplicarse por calentamiento de la vasija de reacción o por conducción de la mezcla de reacción (o una parte de la corriente de reacción) a través de un dispositivo intercambiador de calor. El calentamiento de flujo continuo utilizando un microondas es una alternativa bien conocida desde hace años. Los calentadores de flujo microondas disponibles comercialmente son capaces de generar entre 100 W y 30 kW y mayor potencia de microondas para calentar un flujo de líquido hasta 350°C y temperaturas más altas. La ventaja del calentamiento por microondas, especialmente
30 para un proceso continuo, es que puede generarse un perfil de temperatura uniforme y exacto a lo largo del camino que se calienta. Adicionalmente, el calor viene "de dentro afuera" lo que significa que no existe gradiente alguno de temperatura desde la pared del tubo al medio fluyente que pueda conducir a deposición de sólidos y productos de reacción excesiva en el lado interno del tubo (véase *Microwaves in Organic Synthesis*, Andre Loupy, Wiley-VCH, 2006 ISBN-13 978-3527314522). Por tanto, un microondas es muy adecuado para calentamiento de mezclas de
35 reacción y especialmente para activar los iniciadores de radicales para reacciones de polimerización dado que los mismos se mantienen desactivados antes del calentamiento y se activarán de una manera muy homogénea y muy rápida. Esto mejora también la situación de seguridad dado que la reacción es fácil de "arrancar" o "parar" por control de la irradiación microondas. Los beneficios de tener activación microondas para la polimerización iniciada por radicales han sido descritos por ejemplo por Bogdal et al. (*Adv. Polym. Sci.* 2003, 163, 193-263).

- 40 Un inconveniente de los procesos que se describen en DE199816886C2 o EP 1.439.196A1 es que las condiciones de reacción y el diseño del montaje tienen que seleccionarse muy adecuadamente para controlar la reacción, a fin de evitar la deposición de producto en las paredes del equipo y controlar las propiedades del producto a medida que se inicia la reacción en el estado distinto del equilibrio, es decir que la formación de emulsión y la reacción ocurran al mismo tiempo.

- 45 La invención proporciona ahora un proceso para la preparación de polímeros, en donde al menos dos flujos inmiscibles de materiales de partida se mezclan en un dispositivo de mezclado, en donde uno o más monómeros y opcionalmente uno o más iniciadores de radicales están presentes en el mismo o en distintos flujos de material de partida, en donde la temperatura del flujo de los materiales en el dispositivo de mezclado se mantiene por debajo de la temperatura de iniciación de los uno o más iniciadores de radicales o se mantiene por debajo de la temperatura
50 a la cual podría iniciarse la polimerización o reticulación de los monómeros, y en donde el flujo de los materiales mezclados se calienta subsiguientemente a una temperatura superior a la temperatura de iniciación de los uno o más iniciadores de radicales o a una temperatura superior a la temperatura más baja posible a la cual podría iniciarse la polimerización de los monómeros en un microondas de flujo para iniciar la polimerización de los monómeros.

- 55 Con el proceso de la invención se generan glóbulos de polímero con una calidad uniforme y constante. El proceso de la invención proporciona la capacidad para aumento de escala de manera fácil, al tiempo que se cumplen los requerimientos de tasa de productividad. Adicionalmente, el proceso de la invención promueve un procesamiento

fácil y seguro, dado que la reacción puede pararse en cualquier momento por desconexión de la iniciación de microondas, con lo cual se detiene la activación del iniciador de radicales.

En el contexto de esta solicitud, con procesamiento continuo o procesamiento en un modo continuo se entiende una secuencia ininterrumpida de operaciones, en la cual se reciben continuamente materias primas y se procesan hasta que se obtiene un producto que comprende partículas de polímero.

5 Adicionalmente, en el contexto de esta solicitud, el flujo de materiales de partida inmiscibles se refiere al hecho de que el material de partida del primer flujo y el segundo flujo forman dos fases distintas. Esta separación de fases puede determinarse por varias técnicas bien conocidas tales como difracción óptica, medida de conductividad, observación visual, y medida de densidad.

10 Los compuestos adecuados para uso como monómeros en el proceso correspondiente a la invención incluyen, pero sin carácter limitante: alquenos tales como por ejemplo etileno y análogos superiores, pero que comprenden también sustancias con más de un enlace doble como butadieno y análogos superiores, halogenuros de vinilo tales como cloruros de vinilo, ésteres vinílicos, compuestos que comprenden al menos un enlace doble y un anillo aromático tales como estireno, compuestos vinílicos heterocíclicos tales como 2-vinil-piridina, ácido acrílico y derivados de
15 ácido acrílico tales como acrilato de metilo. Obviamente, las personas expertas en la técnica son capaces de encontrar materiales de partida alternativos para el proceso de acuerdo con la invención, y como tales pueden aplicarse oligómeros como alternativa a los monómeros.

Los iniciadores para polimerización radical pueden ser solubles en medios acuosos u orgánicos. Iniciadores de radicales adecuados para uso en el proceso conforme a la invención incluyen, pero sin carácter limitante: peróxidos inorgánicos tales como peróxido de hidrógeno o peroxodisulfato de metilo, acetil-peróxidos tales como peróxido de dibenzoílo o peróxido de dilauroílo, hidroperóxidos tales como hidroperóxido de terc-butilo, azocompuestos tales como 2,2'-bis-isobutironitrilo. Los iniciadores mencionados anteriormente pueden utilizarse solos o como una mezcla de compuestos diferentes.

20 En los flujos de materiales conforme a la invención pueden estar presentes también otros reactivos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de disolventes (orgánicos), aditivos, sales, emulsionadores, emulgentes, agua y surfactantes. Los surfactantes pueden estar presentes en el proceso conforme con la invención, pero no son necesarios. En una realización preferida, el proceso conforme a la invención se lleva a cabo en ausencia de surfactantes.

30 El dispositivo de mezcla aplicado en la invención debe ser capaz de formar una emulsión monodispersa con un tamaño medio de gotita comprendido en el intervalo de 1 μm a 2000 μm , caracterizándose la emulsión por una distribución estrecha de tamaños de partícula. Una emulsión monodispersa de este tipo está constituida exclusivamente por gotitas de tamaño uniforme con un coeficiente de variación típica (σ/\bar{d}_v) menor que 1 (σ = desviación estándar; \bar{d}_v = diámetro medio de partícula - calculado sobre la base de medida del tamaño de las partículas basada en la fracción volumétrica como se determina en las medidas de tamaño de partícula utilizando un
35 Mastersizer Malvern 2000 o un analizador de partículas Horiba LA-950).

La amplitud de la distribución de tamaños de partícula y el coeficiente de variación pueden determinarse por ejemplo por análisis de tamizado, fotoanálisis o métodos de difracción láser.

40 El dispositivo de mezcla sirve para mezclar al menos dos flujos inmiscibles uno con otro que contienen las parejas de la reacción de polimerización o policondensación. La temperatura del flujo de materiales en el dispositivo de mezcladura se mantiene por debajo de la temperatura de iniciación del uno o más iniciadores de radicales, de tal modo que no se forma radical alguno en el dispositivo de mezcladura. Las temperaturas de iniciación varían entre los iniciadores de radicales y dependerán también de la composición de la mezcla de reacción. La temperatura puede variar entre límites amplios. Típicamente, la temperatura del flujo de materiales en el dispositivo de mezcladura se mantiene por encima de -30°C . Preferiblemente, esta temperatura se mantiene por encima de -10°C ,
45 manteniéndose más preferiblemente la temperatura por encima de 0°C . Típicamente, la temperatura se mantiene por debajo de 150°C . Preferiblemente, la temperatura se mantiene por debajo de 60°C , y más preferiblemente por debajo de 40°C . Dispositivos adecuados de mezcladura son por ejemplo un mezclador estático, un micro-mezclador o un mini-mezclador. Mezcladores estáticos están disponibles comercialmente de diferentes compañías, por ejemplo de Sulzer AG, Suiza. Micro- y mini-mezcladores han sido descritos en varias publicaciones (para la teoría subyacente de la mezcladura en dispositivos micro- y mini-estructurados, véase Transport Phenomena in Micro
50 Process Engineering, Springer Berlín 1ª edición, 2007, ISBN-13: 978-3540746164) y están disponibles comercialmente por ejemplo de IMM (Institut für Mikrotechnik, Mainz), IMVT (Institut für Mikroverfahrenstechnik, Karlsruhe) y otros departamentos o compañías de investigación. La diferencia entre un micro- o un mini-mezclador está basada en el tamaño, dimensiones y diseño de los canales en los dispositivos. Las ventajas cuando se utilizan
55 dispositivos micro- y mini-estructurados se explican detalladamente en Micro Process Engineering: A Comprehensive Handbook Wiley-VCH 1ª edición, 2009, ISBN-13: 978-3527315505. Preferiblemente, en el proceso de la invención se aplica un micro-mezclador.

El flujo mezclado de materiales que sale del dispositivo de mezcladura se calienta subsiguientemente en un microondas de flujo para iniciar la polimerización de los monómeros a una temperatura superior a la temperatura de iniciación. Típicamente, la temperatura en el microondas de flujo se mantiene por encima de 20°C, preferiblemente por encima de 40°C, y muy preferiblemente por encima de 60°C. Típicamente, la temperatura en el microondas de flujo se mantiene por debajo de 200°C, preferiblemente por debajo de 120°C, y más preferiblemente por debajo de 100°C. La ventaja de la utilización de un microondas para calentar la mezcla de reacción e iniciar la polimerización de los monómeros, que si está presente un iniciador de radicales se inicia por la descomposición del iniciador es que la mezcla de reacción fría no sufre proceso de reacción alguno y por tanto no genera calor alguno de reacción antes de la activación del microondas. Esto significa que el proceso de formación de la emulsión que determina la distribución de tamaños de partícula y la calidad y propiedades finales del producto final transcurre sin perturbaciones de procesos secundarios. En el momento del aumento brusco de temperatura por la irradiación microondas se inicia la reacción en cadena de radicales, si está presente un iniciador de radicales, y esto ocurre por la descomposición del iniciador de una manera muy controlada, con la posibilidad de control exacto de la temperatura durante la reacción.

En una realización de la presente invención, el material de reacción pasa por uno o más reactores adicionales después de ser calentado en el microondas de flujo. Tales reacciones adicionales incluyen, pero sin carácter limitante: reactor de alimentación por lotes, cascada de reactores, reactor de bucle, reactor tubular o reactor de haz de tubos. Preferiblemente, se aplica un reactor tubular como reactor adicional. Aún más preferiblemente, este reactor tubular está equipado con un medio para mantener constante la temperatura en el reactor tubular. Para este propósito puede servir un reactor tubular encamisado. En una realización preferida, se aplica un perfil de temperatura isotérmico o un gradiente de temperatura a lo largo del proceso que comprende el microondas de flujo y uno o más de los reactores adicionales, en el caso de que estén presentes éstos.

En otra realización de la invención, el material de construcción para los reactores arriba descritos o para el recubrimiento de estos reactores es preferiblemente Teflon u otro material hidrófobo químicamente inerte. El material de construcción es con preferencia químicamente inerte y evita la deposición de material de reacción en la pared del reactor. Dentro del contexto de esta solicitud, con el término químicamente inerte se entiende que no se producirá reacción química alguna entre el material de construcción y el material de reacción.

En otra realización adicional de la presente invención, el proceso de la invención se caracteriza ulteriormente por que después que se forma la emulsión por mezcla de los materiales de partida, únicamente existe flujo laminar a lo largo del dispositivo y los reactores adicionales opcionales que siguen al dispositivo de mezcla, a fin de mantener el tamaño y distribución de las gotitas que se forman por el dispositivo de mezcladura y evitar fuerzas de cizalladura que podrían conducir a coalescencia de las gotitas. Preferiblemente, este flujo laminar tiene un número de Reynolds menor que 500, más preferiblemente menor que 100 y muy preferiblemente menor que 10.

El proceso de la invención puede aplicarse adecuadamente para la producción de compuestos intermedios farmacéuticos registrados o compuestos intermedios farmacéuticos avanzados. Los polímeros producidos por el proceso continuo conforme a la invención pueden someterse a pasos adicionales de reacción/tratamiento tales como saponificación, eliminación, cambios de sal o procedimientos de lavado. En una realización de esta invención, el proceso de polimerización conforme a la invención va seguido por una saponificación, eliminación, cambios de sal o procedimientos de lavado.

La invención se refiere también a un aparato para el proceso conforme a la invención, en donde los dispositivos y reactores están combinados en la secuencia de primeramente un dispositivo de mezcla, en segundo lugar un microondas de flujo y opcionalmente en tercer lugar uno o más reactores adicionales. Un montaje típico está constituido por al menos 2 combinaciones de vasija de almacenamiento y bomba en las que mezclas de sustancias reaccionantes y disolventes (con inclusión de al menos una mezcla de un monómero en el caso de una reacción de polimerización) se alimentan a un dispositivo de mezcladura. Este dispositivo de mezcladura puede ser un mezclador estático o micro(mini)-mezclador para generar una emulsión. El dispositivo de mezcla está conectado directamente a un microondas de flujo a fin de calentar la mezcla de reacción a una temperatura deseada. Opcionalmente, un reactor tubular situado inmediatamente detrás del microondas de flujo proporcionará control de la energía de reacción y aportará una conversión suficiente a la reacción. La mezcla de productos final se recoge en una vasija colectora.

La invención se refiere adicionalmente a todas las combinaciones posibles de reacciones diferentes y/o características preferidas conforme al proceso y aparato de acuerdo con la invención como se describe en esta memoria.

Ejemplos y Ejemplo Comparativo

55 A) Modo Continuo (Ejemplos 1-3)

La Figura 1 muestra el montaje que se utiliza para los Ejemplos 1-3. En dos vasijas agitadas 1 y 2 se preparan las dos corrientes separadas. Las dos corrientes se alimentan a un mezclador 7 utilizando dos bombas de flujo continuo 3 y 4. Para controlar la tasa de flujo de cada bomba están instalados medidores de flujo 5 y 6 en las líneas de

alimentación individuales. La emulsión que se forma en el mezclador 7 se conduce directamente a un microondas de flujo 8 que está conectado a un reactor tubular encamisado 9. La suspensión de reacción que sale del reactor tubular 9 se recoge en el reactor encamisado 10. Todo el equipo encamisado comprendía servicios individuales de calentamiento o enfriamiento con respecto a las necesidades de la reacción.

- 5 Soluciones de derivado acrilato de metilo, divinilbenceno y dieno (ratio molar 92:3:5) que contienen 0,1% molar de iniciador de radicales (= alimentación orgánica) y un tampón acuoso constituido por Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, NaCl (1% p/p, 0,07% p/p, 4%p/p) y poli(alcohol vinílico) (MW 85000 - 124000; 1,1% p/p) (= alimentación acuosa) se bombean a un micro-mezclador a tasas de flujo dadas (véase la tabla siguiente). Los tamaños de los canales individuales en el micro-mezclador son 100 x 70 micrómetros, y el mezclador utilizado comprende en total 50 canales que están divididos en dos sistemas de 20 ó respectivamente 30 canales. La fase orgánica está conectada a la abertura que conduce a los 30 canales. El tamaño de las gotitas en la emulsión que sale del mezclador es directamente proporcional al tamaño de partícula del polímero curado final. La emulsión formada se calienta a >70°C utilizando el microondas de flujo para iniciar la reacción en cadena del polímero (tiempo de residencia en el microondas aproximadamente 5 segundos). La mezcla de reacción que contiene ya partículas sólidas se conduce sucesivamente a través del reactor tubular encamisado a 80°C proporcionando un tiempo de residencia de aproximadamente 200 segundos y se recoge en el reactor agitado calentado. El producto se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío para proporcionar el polímero final.

B) Modo Continuo (Ejemplo Comparativo 4)

- 20 Para el Ejemplo Comparativo 4 se utiliza el montaje representado en la Figura 2. La única diferencia respecto a la Figura 1 es que no se instala microondas de flujo alguno.

25 Soluciones de derivado de acrilato de metilo, divinilbenceno y dieno (ratio molar 92:3:5) que contiene 0,1% molar de iniciador de radicales (= alimentación orgánica) y un tampón acuoso constituido por Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, NaCl (1% p/p, 0,07% p/p, 4%p/p) y poli(alcohol vinílico) (MW 85000 - 124000; 1,1% p/p) (= alimentación acuosa) se bombean a un micro-mezclador a tasas de flujo dadas (véase la tabla siguiente). Los tamaños de los canales en el micro-mezclador son 100 x 70 micrómetros y el mezclador utilizado comprende en total 50 canales que están divididos en dos sistemas de 20 ó respectivamente 30 canales. La fase orgánica está conectada a la abertura que conduce a los 30 canales. La emulsión formada se conduce a través de un reactor tubular encamisado a 80°C proporcionando un tiempo de residencia de aproximadamente 200 segundos y se recoge en un reactor agitado y calentado.

- 30 No fue posible recoger suficiente material para una distribución de tamaños de partícula, dado que se produjo descomposición en la pared del tubo, dando como resultado coalescencia de la emulsión antes de la formación de las partículas sólidas de polímero, y finalmente bloqueo del montaje. El juicio visual de las partículas de polímero obtenidas exhibía una distribución de tamaño de partículas muy amplia, con inclusión de grandes grumos de hasta 3 mm (diámetro diana de este montaje. < 200 micrómetros).

35 C) Discontinuo (ejemplo comparativo 5)

40 Un derivado de acrilato, divinilbenceno y dieno (ratio molar 92:3:5) se ponen en un reactor de vidrio de laboratorio de 1 litro equipado con un agitador de 2 palas. Se añade a la solución de monómeros 0,1% molar del iniciador de radicales y se agita hasta que se forma una mezcla. Se añade a la mezcla orgánica de reacción un tampón acuoso constituido por Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, NaCl (1% p/p, 0,07% p/p, 4%p/p) y poli(alcohol vinílico) (MW 85000 - 124000; 1,1% p/p) y se ajusta la agitación del reactor a 450 RPM para formar una emulsión. Después de calentar a 55°C se inicia un programa de temperatura caracterizado por un gradiente de 8°C/hora a fin de permitir la iniciación controlada de la reacción en cadena del polímero. La mezcla de reacción se mantiene a 80°C durante 5 horas seguido por filtración del producto y lavado con agua. El producto se obtiene por secado a vacío.

Tabla

	Diana	1	2	3	4	5
		Modo continuo				Lote
Tasa de alimentación orgánica (ml/min)	-	4,6	4	5	5	-
Tasa de alimentación acuosa (ml/min)	-	21	32	38	22	-
ratio de fases orgánica/acuosa	-	-	-	-	-	1 :4 (ratio másica)
	Propiedades del polímero curado final					

ES 2 522 842 T3

D(10) * (μm)	>40	85	76	46	no determinable	130
D(50) * (μm)	80-110	154	128	83	no determinable	218
D(90) * (μm)	<200	298	276	184	no determinable	305
σ/\bar{d}_v	≤ 1	1	0,8	0,8	no determinable	0,3

5 Las fracciones de tamaño de partícula D(10), D(50), y D(90) se determinaron utilizando un analizador de partículas Mastersizer Malvern 2000 u Horiba LA-950. El polímero seco se mezcló con agua y una gota de TWEEN 80 (surfactante) y se sometió a ultrasonidos durante 1 minuto antes de la medida. Las fracciones de tamaño de partícula se calcularon basándose en el volumen de las partículas.

σ , desviación estándar

\bar{d}_v = D50 (volumen) - diámetro medio de partícula (calculado sobre la fracción en volumen).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de polímeros, en un modo continuo, en donde al menos dos flujos de material de partida inmiscibles se mezclan en un dispositivo de mezcladura, en donde uno o más monómeros y opcionalmente uno o más iniciadores de radicales están presentes en el mismo flujo de materiales de partida o en flujos de materiales de partida separados, en donde la temperatura del flujo de materiales en el dispositivo de mezcladura se mantiene por debajo de la temperatura de iniciación del uno o más iniciadores de radicales o se mantiene por debajo de la temperatura de polimerización o reticulación de los monómeros, y en donde el flujo mixto de materiales se calienta subsiguientemente en un microondas de flujo para iniciar la polimerización de los monómeros.
- 5 2. Proceso conforme a la reivindicación 1, en donde la temperatura del flujo de materiales en el dispositivo de mezcla se mantiene entre -10°C y 60°C.
- 10 3. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la temperatura en el microondas de flujo se mantiene entre 40°C y 120°C.
- 15 4. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el dispositivo de mezcla genera una emulsión con un tamaño medio de gotita de 1 µm a 2000 µm a partir de los flujos de los materiales de partida, y la distribución del tamaño de partícula tiene un coeficiente de variación menor que 1.
5. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el material pasa a través de uno o más reactores adicionales después de ser calentado en el microondas de flujo.
6. Proceso conforme a la reivindicación 5, en donde el reactor adicional es un reactor tubular.
- 20 7. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en donde se aplica un perfil de temperatura isotérmico o un gradiente de temperatura a lo largo del proceso que comprende el microondas de flujo y uno o más de los reactores adicionales, si están presentes.
8. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el flujo mixto de materiales en el proceso es un flujo laminar con un número de Reynolds menor que 100.
- 25 9. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde se produce un compuesto intermedio farmacéutico registrado o un compuesto intermedio farmacéutico avanzado.
10. Aparato para el proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde los dispositivos y reactores están combinados en la secuencia de primeramente un dispositivo de mezcladura, en segundo lugar un microondas de flujo y opcionalmente en tercer lugar uno o más reactores adicionales.

FIGURA 1/2

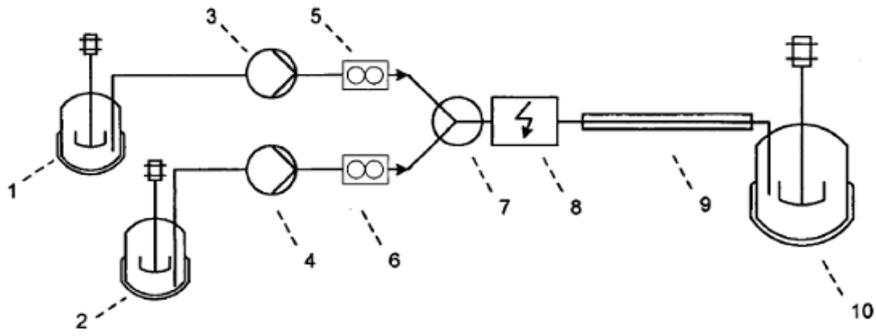


FIGURA 2/2

