

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 798**

51 Int. Cl.:

B01J 19/00 (2006.01)

C40B 60/00 (2006.01)

C07D 321/10 (2006.01)

C07D 493/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2017** **PCT/EP2017/054536**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017** **WO17148874**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2017** **E 17707041 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019** **EP 3386628**

54 Título: **Dispositivo modular para flujo continuo**

30 Prioridad:

29.02.2016 EP 16157958

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2020

73 Titular/es:

**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.
(100.0%)
Hofgartenstrasse 8
80539 München, DE**

72 Inventor/es:

**GILMORE, KERRY;
SEEBERGER, PETER H.;
PIEBER, BARTHOLOMÄUS y
CHATTERJEE, SOURAV**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 744 798 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

Dispositivo modular para flujo continuo

[0001] La invención se refiere a un dispositivo de flujo continuo modular para la síntesis de múltiples etapas químicas automatizadas en condiciones de flujo continuo. El dispositivo comprende una pluralidad de diferentes tipos de módulos de flujo continuo y un conjunto de válvula para conectar los módulos de flujo continuo entre sí de manera paralela o radial. Esta disposición permite llevar a cabo secuencias de reacción química mediante la sintetización previa y el almacenamiento intermedio o la síntesis simultánea de al menos un producto intermedio que se necesita en la secuencia de reacción sintética principal para obtener el producto final.

Antecedentes de la invención

[0002] Dentro del número creciente de transformaciones químicas disponibles y el acceso resultante a nuevos compuestos y clases diana, la demanda de nuevas estructuras de objetivos con nuevas propiedades deseables también está aumentando. Los sistemas químicos automatizados permiten la producción rápida y paralela de compuestos. Se pueden operar sin supervisión, lo que mantiene los costos para un trabajador de laboratorio calificado y también el riesgo de exponerse a sustancias tóxicas como mínimo.

[0003] Sistemas químicos automatizados son bien conocidos en la técnica anterior, pero en su mayoría se limitan a un tipo específico de reacción o serie de reacciones. Por ejemplo, los sintetizadores de fase sólida automatizados altamente eficientes para péptidos u oligonucleótidos emplean sustratos unidos a un soporte sólido que se ponen en reacción de forma iterativa en un orden específico de pasos limitados como activación/acoplamiento/desprotección bajo un conjunto restringido de condiciones.

[0004] Además, estos sintetizadores sólo pueden realizar síntesis lineal, donde el compuesto diana deseado se construye paso a paso a partir de un único material de partida. Más eficaz que una síntesis lineal es una síntesis convergente, donde se sintetizan precursores o intermedios individuales y luego se combinan para formar un nuevo compuesto intermedio o el compuesto diana final. Sin embargo, la síntesis convergente requiere el almacenamiento de intermedios durante una síntesis de varios pasos y la ejecución de reacciones paralelas. En contraste, muchos compuestos diana comparten estructuras centrales similares que pueden utilizarse para construir bibliotecas de compuestos a partir de intermedios avanzados comunes mediante síntesis divergente.

[0005] Sería deseable proporcionar un sintetizador único que pueda realizar síntesis lineales, convergentes y divergentes.

[0006] Burke y col. (Science 2015, 347, 1221 - 1226) enseñan una "máquina de síntesis" que puede acoplar una variedad de haluros de arilo o alquilo con ácidos borónicos protegidos secuencialmente a una variedad de moléculas pequeñas. El sintetizador está limitado a un solo conjunto iterativo de pasos de reacción, es decir, desprotección, acoplamiento y purificación que pueden repetirse varias veces para síntesis de múltiples etapas.

[0007] Ghislieri et al. (Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 678 - 682) y Nobuta/Xiao et al. (Chem. Commun., 2015, 51, 15133 - 15136) divulgan un sistema de ensamblaje químico (CAS) que combina módulos de reactores de flujo de manera intercambiable para síntesis de pasos múltiples divergentes o convergentes en condiciones de flujo continuo. Se obtiene una variedad de moléculas pequeñas cambiando el material de partida, eligiendo diferentes reactivos y cambiando el orden de los módulos del reactor de flujo. Cada paso de reacción es un módulo de reactor separado. Por lo tanto, ningún módulo del reactor puede usarse repetidamente en una síntesis de varios pasos. Este sistema está limitado a un pequeño número de módulos de reactor debido a razones prácticas y problemas de dispersión emergentes. El sistema se limita aún más a los reactivos que requieren las mismas condiciones para estas transformaciones.

[0008] Schwalbe y col. divulgan en la patente europea EP 1 174 184 B1 un sistema automatizado de procesamiento químico que incluye un reactor de placa apilada como módulo de reacción. Las reacciones se pueden ejecutar en condiciones de flujo continuo. La disposición de los módulos de reacción es lineal y fija. Cada paso de reacción en una síntesis de varios pasos requiere un módulo de reacción separado. El reensamblaje del sistema es necesario cuando se realiza otra síntesis de varios pasos. El reactor de placa apilada descrito está limitado a condiciones de reacción específicas, principalmente temperaturas elevadas.

[0009] Sistemas de reactores de flujo automatizados comerciales ya están disponibles. Se pueden comprar por ejemplo de Vapourtec Ltd. o Syrris Ltd. Sin embargo, estos sistemas son muy limitados con respecto al suministro de reactivos. Solo se pueden administrar hasta 6 reactivos diferentes, lo que restringe el número de posibles reacciones y el número de pasos que se pueden realizar. Para realizar más de dos pasos consecutivos, se deben utilizar varios sistemas.

[0010] La solicitud de patente US 2003/156959 A1 da a conocer reactores semi-continuos o continuos en una disposición en paralelo, en el que cada reactor está en comunicación fluida con la válvula de distribución de una

alimentación que proporciona reactivos desde un recipiente fuente de reactivo. Se bombea un reactivo desde el recipiente fuente de reactivo a la válvula de distribución de alimentación que proporciona selectivamente los reactivos a cada reactor. Los reactores son recipientes de reacción de pequeño volumen e integrales con un bloque de reactor. La mezcla de reacción se elimina de cada reactor mediante una línea de descarga a un depósito de residuos, un sistema de muestreo para análisis u otro sistema de reacción. Este sistema no es capaz de realizar síntesis de varios pasos ya que no es posible realimentar los productos de reacción en la válvula de distribución de alimentación.

[0011] El D02 de patente alemana DE 10 2007 028 116 B3 da a conocer un sistema de microfluidos para la mezcla de al menos dos materiales de partida en los canales de reacción similares bajo condiciones de flujo continuo, en el que los canales de reacción están en una disposición en paralelo. Los conjuntos de válvula están conectados a cuatro bombas de jeringa y permiten la comunicación fluida entre cada material de partida y cada reacción o canal de mezcla a través de una línea de distribución de tal manera que la velocidad de flujo de los materiales de partida permanezca constante. Cada válvula tiene tres posiciones: para llenar las bombas de jeringa, para aplicar una presión predefinida a las bombas de jeringa llenas y para distribuir el material de partida a los canales de reacción o mezcla a través de las líneas de distribución. Este sistema tampoco es capaz de realizar síntesis de varios pasos, ya que una vez que la corriente ha pasado la reacción o los canales de mezcla, no es posible realimentar el conjunto de la válvula.

[0012] Seeberger et al. (WO2013030247A1) enseñan un método y un reactor de flujo continuo para la preparación continua del fármaco antipalúdico artemisinina a partir de ácido dihidroartemisinico. Tres reacciones para la conversión de ácido dihidroartemisinico en artemisinina se llevan a cabo en un solo reactor de flujo continuo: la fotooxidación de ácido dihidroartemisinico con oxígeno singlete, la escisión mediada por ácido y la oxidación con oxígeno triplete a la temisinina. El reactor de flujo continuo permite una fácil ampliación, proporciona una gran relación superficie-volumen que garantiza una irradiación eficiente y permite un control preciso de la reacción.

[0013] Kopetzki et al. (WO2015007693A1) describen un método y un reactor de flujo continuo para la síntesis de dihidroartemisinina y derivados de artemisinina. La reducción de la artemisinina a dihidroartemisinina requiere un reactor de columna que contenga una combinación especial de un agente reductor de hidruro y al menos un activador. La reacción adicional de dihidroartemisinina a arteméter, arteéter, artesunato, ácido artelinico y varios otros derivados de artemisinina se logra en un solo reactor de flujo continuo.

[0014] Por lo tanto, el estado de la técnica describe los reactores de flujo continuo para múltiples reacciones por etapas lineales que realizan una variedad de diferentes reacciones químicas así como los procedimientos de purificación.

[0015] Sin embargo, reactores de flujo continuo más desarrollados capaces de realizar una síntesis convergente o capaces de ejecutar diferentes reacciones simultáneamente están hasta ahora no conocidos en el estado de la técnica.

[0016] Por consiguiente, sería deseable proporcionar un único dispositivo versátil de flujo continuo para la síntesis de múltiples etapas automatizada y especialmente para la síntesis de múltiples etapas convergente automatizada de una variedad de moléculas pequeñas por el mismo dispositivo de flujo continuo sin reorganizar o reconstruir el dispositivo de flujo continuo para adaptar el dispositivo de flujo continuo a la siguiente secuencia de reacción.

[0017] El objetivo de la presente invención se resuelve mediante la enseñanza de las reivindicaciones independientes. Otras características ventajosas, aspectos y detalles de la invención son evidentes a partir de las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos de la presente solicitud.

Breve descripción de la invención

[0018] La presente invención se refiere a un dispositivo de flujo continuo modular para síntesis de múltiples etapas que comprende:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo;
- b) un sistema de suministro de reactivos;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

en donde cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida; y en donde el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula.

[0019] Los módulos de flujo continuo son reactores para realizar una variedad de reacciones químicas tales como un reactor para la oxidación de un compuesto, reducir un compuesto, la introducción de un grupo protector, la desprotección de un compuesto, esterificación, eterificación, saponificación, ciclización, formación de enlaces C-C y similares. Un módulo de flujo continuo también puede ser un reactor para el almacenamiento de productos intermedios. El término "almacenamiento de producto intermedio" como se usa en el presente documento se refiere a un almacenamiento intermedio de un producto intermedio sintetizado por el dispositivo de flujo continuo modular de la presente invención y ese producto intermedio se usará en algún lugar del procedimiento de reacción completo para sintetizar el producto final.

[0020] De acuerdo con la presente invención los módulos de flujo continuo no están conectados directamente entre sí de manera que no se obtiene una secuencia definida de los módulos como por una secuencia de reacción definida donde la reacción se inicia en el módulo 1, la mezcla de reacción es entonces transferida al módulo 2 para la purificación, luego al módulo 3 para el segundo paso, al módulo 4 para el tratamiento, al módulo 5 para el tercer paso y así sucesivamente. El dispositivo de flujo continuo modular de la invención proporciona la gran ventaja de usar cualquiera de los módulos de flujo continuo primero, cualquier otro segundo, cualquier otro tercero y así sucesivamente, de modo que el módulo 5 podría usarse primero, luego el módulo 4, luego el módulo 1, el módulo 3 y finalmente el módulo 2. Cualquier secuencia de los módulos de flujo continuo podría usarse de acuerdo con la presente invención y también los módulos de flujo continuo podrían usarse posteriormente dos o varias veces debido a la conexión inventiva de cada módulo de flujo continuo al conjunto de la válvula. Debido a la conexión de cada módulo de flujo continuo al conjunto de la válvula, se garantiza que la mezcla de reacción tenga que fluir a través del conjunto de la válvula después de cada paso de reacción, o cada paso de preparación o cada paso de purificación, o cada paso de detección que tenga que se realice en un módulo de flujo continuo específico, de modo que la mezcla de reacción se pueda transferir a través del conjunto de la válvula a cualquiera de los otros módulos de flujo continuo. Por lo tanto, por medio del conjunto de válvula, podría usarse cualquier secuencia de los módulos de flujo continuo. La única limitación es que la mezcla de reacción no puede transferirse a ese módulo de flujo continuo del que proviene directamente. Sin embargo, eso no significa que no se puedan realizar dos pasos de reacción en el mismo módulo de flujo continuo. Por supuesto, es posible realizar en un módulo de flujo continuo un paso de reacción y después de ese paso se realiza sin tratamiento o purificación un paso de reacción adicional. Una limitación adicional es que en caso de que dos reacciones se realicen simultáneamente, cada reacción debe realizarse en un módulo de flujo continuo. Por supuesto, no es posible realizar dos reacciones diferentes en un solo módulo de flujo continuo. Sin embargo, el dispositivo de flujo continuo modular también puede comprender dos módulos de flujo continuo más similares, como un módulo de flujo continuo para fotorreacciones, de modo que una reacción pueda realizarse en el fotoreactor 1 y la otra reacción en el fotoreactor 2.

[0021] La mezcla de reacción que se procesa a través del dispositivo de flujo continuo modular es más preferiblemente líquida, pero también podría ser gaseosa. Los reactivos añadidos a la mezcla de reacción líquida o gaseosa son más preferiblemente soluciones de los reactivos o reactivos gaseosos como el oxígeno, pero también podrían ser reactivos sólidos en forma de polvo o líquidos puros o reactivos viscosos.

[0022] Por lo tanto, la conexión de estos módulos de flujo continuo es esencial y permite la realización de dos etapas de reacción en dos módulos de flujo continuo diferentes al mismo tiempo, ya que los módulos de flujo continuo no están dispuestos en serie como un módulo de flujo continuo tras otro pero en paralelo o radialmente para que cualquiera de los módulos de flujo continuo del dispositivo de flujo continuo modular pueda usarse como el primero, el segundo, el último o en cualquier otra posición.

[0023] Esto hace que el dispositivo de flujo continuo modular de la presente invención flexible y adaptable sin reordenamiento del dispositivo y sin reordenamiento de los módulos de flujo continuo a varios procedimientos de reacción y secuencias de reacción química. Por lo tanto, el dispositivo de flujo continuo modular inventivo no es un aparato diseñado para llevar a cabo un procedimiento de reacción específico como el dispositivo para la síntesis de artemisinina como se describe en el documento WO2013030247A1, está diseñado para realizar una variedad de diferentes secuencias de reacción y reacciones químicas en un orden arbitrario.

[0024] Por lo tanto, el dispositivo de flujo continuo modular descrito en el presente documento no se limita a un procedimiento de reacción específica y no se limita a las condiciones de reacción específicas y no se limita a la síntesis de un producto final específico.

[0025] Por lo tanto, una realización preferida de la presente invención está dirigida a un dispositivo de flujo continuo modular para la síntesis de múltiples etapas que comprende:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo;
- b) un sistema de suministro de reactivos;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

en donde cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida; y en donde el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula; en donde los módulos de flujo continuo no tienen una conexión directa entre sí y están conectados entre sí solo a través del conjunto de válvula; y en donde los módulos de flujo continuo también están conectados al sistema de suministro de reactivo a través del conjunto de válvula.

[0026] Esta disposición flexible de los módulos de flujo continuos en serie o radialmente se obtiene mediante la conexión de cada módulo de flujo continuo a través de un conjunto de válvula a los otros módulos de flujo continuo, en donde cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de la válvula por al menos una entrada y por al

menos una salida (ver Figura 2a). Esta conexión asegura que después de realizar un paso químico que también podría ser un paso de purificación en un módulo de flujo continuo, la solución de reacción que abandona este módulo de flujo continuo puede alimentarse a cualquiera de los otros módulos de flujo continuo presentes en el dispositivo de flujo continuo modular.

[0027] Ninguno de los dispositivos de flujo continuo del estado de la técnica es capaz de proporcionar dicha flexibilidad en la realización de una gran variedad de secuencias de reacción química y en adición ofrece la oportunidad de realizar secuencias de reacción convergentes, en donde se requiere la síntesis de un producto intermedio que luego se usa dentro de una secuencia de reacción adicional durante una etapa de reacción definida.

Descripción detallada de la invención

[0028] La invención se refiere a un dispositivo para llevar a cabo las síntesis de varios pasos bajo condiciones de flujo continuo.

[0029] La presente invención está dirigida a un dispositivo de flujo continuo para modular que comprende la síntesis de:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo;
- b) un sistema de suministro de reactivos;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

en donde cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida; y
en donde el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula y, por lo tanto, a cada módulo de flujo continuo.

[0030] Es esencial para el dispositivo de flujo continuo modular de la presente invención que cada módulo de flujo continuo esté conectado a través de al menos una entrada y al menos una salida al conjunto de válvula. Los módulos de flujo continuo no están directamente conectados entre sí. Dependiendo de la posición de la válvula, se puede establecer cualquier conexión entre los módulos de flujo continuo a través del conjunto de la válvula, permitiendo así, por ejemplo, una conexión en serie o en paralelo.

[0031] En una realización de la presente invención una conexión en paralelo, también llamada disposición paralela en el presente documento, se obtiene conectando indirectamente todos los módulos de flujo continuo entre sí a través del conjunto de válvula de modo que todos los módulos de flujo continuo puedan ser usados en un orden arbitrario.

[0032] Así, la presente invención está dirigida a un dispositivo de flujo continuo modular para la síntesis de múltiples etapas comprendiendo:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo en una disposición paralela;
- b) un sistema de suministro de reactivos;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

en el que cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida y el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula.

[0033] O en otras palabras, la presente invención está dirigida a un dispositivo de flujo continuo modular para síntesis de múltiples etapas que comprende:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo;
- b) un sistema de suministro de reactivos;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

en donde cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida y el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula y en el que los módulos de flujo continuo están en una disposición paralela.

Módulos de flujo continuo

[0034] Los módulos de flujo continuo son reactores de flujo para realizar una variedad de diferentes reacciones químicas. El término "módulos de flujo continuo" también comprende reactor(es) de flujo para purificación y reactor(es) de flujo para almacenamiento de productos intermedios.

El término "una pluralidad de módulos de flujo continuo" indicará que están presentes más de tres y preferiblemente 4, 5, 6, 7 u 8 módulos de flujo continuo o incluso más de 8 módulos de flujo continuo. Sin embargo, todos los módulos de flujo continuo son reactores de flujo y preferiblemente ninguno es un reactor discontinuo. Por lo tanto, todas las reacciones se llevan a cabo de manera continua. Además, lo más preferiblemente, todas las reacciones se llevan a cabo bajo condiciones de flujo, lo que significa que la mezcla de reacción fluye a través del módulo de flujo continuo respectivo y la reacción se realiza continuamente hasta que la mezcla de reacción completa haya pasado el módulo de flujo continuo respectivo o en menos esa parte del módulo de flujo continuo donde tiene lugar la reacción.

[0035] Los módulos de flujo continuo son, por ejemplo, recipientes de reacción, columnas o sólo tubos en los que las reacciones químicas se llevan a cabo y que se hace referencia en el presente documento como reactores de flujo para diferentes propósitos.

Los módulos de flujo continuo comprenden o consisten en, por ejemplo, al menos un reactor de flujo para calentar, al menos en un reactor de flujo para enfriar, al menos un reactor de flujo para reacciones fotoquímicas, al menos un reactor de flujo para irradiación de micro ondas, al menos un reactor de flujo para reacciones electroquímicas, al menos un reactor de flujo que es un reactor de tubo en tubo y al menos un reactor de flujo que es un reactor de lecho empaquetado. Cada módulo de flujo continuo comprende además al menos una entrada y al menos una salida que están en comunicación fluida con el sistema de ensamblaje de la válvula.

[0036] El reactor para la calefacción consiste según la invención preferiblemente de un reactor de tubo de PTFE y de un sistema de calentamiento que puede ser un horno usado en sistemas convencionales de cromatografía de gases y que permite temperaturas entre la temperatura ambiente y 250°C. Alternativamente, el reactor podría ser un reactor de acero inoxidable para temperaturas entre temperatura ambiente y 350°C. Todas las reacciones homogéneas que requieren temperaturas elevadas pueden llevarse a cabo en un reactor para calentamiento. El reactor para enfriamiento comprende preferiblemente un reactor de tubo de PTFE, que está suspendido en un lote frío controlado por una unidad de enfriamiento externa que puede enfriarse a -40°C. Alternativamente, el reactor de tubo de PTFE se enfría mediante un intercambiador de calor de hielo seco hasta -70°C. El reactor para enfriamiento puede comprender además una entrada adicional con un circuito de preenfriamiento para mezclar reactivos directamente en el reactor de flujo. Todas las reacciones homogéneas que necesitan enfriamiento pueden realizarse en un reactor para enfriamiento. El reactor para reacciones fotoquímicas consiste en un reactor de tubo de PTFE o un reactor de tubo de FEP enrollado alrededor de una lámpara de Hg de presión media o un LED. El reactor fotoquímico puede calentarse o enfriarse. Todas las reacciones fotoquímicas homogéneas se pueden realizar en un reactor para reacciones fotoquímicas. El reactor de flujo para irradiación de microondas consiste en un reactor de tubo de PTFE y un horno de microondas. Todas las reacciones homogéneas que requieren irradiación de microondas pueden llevarse a cabo en un reactor para irradiación de microondas. En un reactor de tubo en tubo se pueden realizar reacciones homogéneas de gas/líquido. El reactor tubo en tubo consiste en un tubo que rodea un tubo interno permeable a los gases a través del cual pasa el flujo de reactivos. Al controlar la presión del gas, la solución puede saturarse sin la necesidad de un separador de gas/líquido después del reactor. El reactor tubo en tubo se puede colocar en un baño de temperatura variable. En un reactor de lecho empaquetado se pueden procesar transformaciones heterogéneas donde los reactivos están en soporte sólido o catalizadores insolubles. El reactor de lecho empaquetado también se puede utilizar para lixiviar los reactivos en solución. El reactor de lecho empaquetado consta de una serie de columnas que están conectadas al flujo de reactivos a través de una válvula de conmutación. Las columnas se pueden reemplazar fácilmente cuando se consumen. Las columnas se pueden calentar o irradiar aún más con una lámpara fotográfica, cuando sea necesario. En una realización preferida según la presente invención, los reactores pueden alojar hasta 15 mililitros.

[0037] Las siguientes reacciones pueden llevarse a cabo, preferiblemente pero no exclusivamente, por los módulos de flujo continuo, que pueden estar compuestos por el dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con la presente invención: la oxidación, la oxidación bifásica, epoxidación, olefinación, aminólisis, hidrogenación, reducción, adición de Michael, hidrólisis, introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reacciones de oxígeno singlete, eterificación, reacciones de clic, escisión mediada por ácido, esterificación, saponificación, fotooxidación, sustitución nucleófila, sustitución de radicales, activación de ácidos carboxílicos, reacción de Knoevenagel, Horner-Wadsworth-Emmons y Wittig.

[0038] El dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con la invención comprende entre 4 y 15 módulos de flujo continuo, preferiblemente 5 a 12 módulos de flujo continuo y más preferiblemente 6 a 10 módulos de flujo continuo. Alternativamente, el dispositivo de flujo continuo modular comprende al menos 4, preferiblemente al menos 5, más preferiblemente al menos 6, incluso más preferiblemente al menos 7, incluso más preferiblemente al menos 8, incluso más preferiblemente al menos 9, y lo más preferiblemente al menos 10 módulos de flujo continuo.

[0039] Como se explicó anteriormente, todos los módulos de flujo continuo están dispuestos en paralelo y están conectados a través de una entrada y a través de una salida al conjunto de válvula. El dispositivo de flujo continuo modular puede contener además módulos adicionales que no necesariamente tienen esa conexión paralela. Dichos módulos son el recolector del producto final que es para recolectar y probablemente almacenar el producto final, módulos detectores que se pueden colocar en cualquier lugar dentro del dispositivo de flujo continuo modular o módulos de trabajo que se colocan preferiblemente entre la salida de un módulo de flujo continuo y el conjunto de la válvula.

Reactor de flujo para almacenamiento de producto intermedio

[0040] En una forma de realización preferida, un módulo de flujo continuo del dispositivo de flujo continuo modular es un reactor para el almacenamiento de producto intermedio. Este reactor permite que un producto intermedio que no se hace reaccionar posteriormente en el siguiente paso de la secuencia de reacción se pueda almacenar en ese reactor para el almacenamiento del producto intermedio preferiblemente en condiciones de flujo continuo hasta que el producto intermedio se use en la secuencia de reacción. Este producto intermedio también se denomina "**producto de ruta secundaria**" para distinguir este producto intermedio que es un producto intermedio que se utilizará en la ruta principal sintética y que no es un material de partida y que debe sintetizarse simultáneamente mientras que al mismo tiempo se sintetiza el producto intermedio de la ruta principal, que reaccionará con el producto de la ruta secundaria en un paso de la **secuencia de reacción principal**.

En consecuencia, el término "**producto intermedio de la ruta principal**" se refiere al producto intermedio de la ruta principal sintética que reaccionará con el producto de la ruta secundaria.

La "**ruta principal sintética**" es la secuencia de reacción desde el material de partida hasta el producto final. La "**ruta secundaria sintética**" se refiere a una secuencia de reacción mediante la cual se sintetiza un producto de la ruta secundaria y no el producto final.

Todos los demás compuestos químicos obtenidos durante las secuencias de reacción se denominan "**productos intermedios**" si no son un producto de la ruta secundaria y no un producto intermedio de la ruta principal y, por supuesto, tampoco un producto final.

[0041] Este reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio ofrece la enorme ventaja de que un producto de subruta se puede preparar de antemano por una ruta subsintética y puede ser almacenado en ese reactor de flujo para el almacenamiento del producto intermedio hasta que la ruta principal sintética llegó al paso donde el producto intermedio de la ruta principal debe relacionarse con el producto de la ruta secundaria. La síntesis del producto de la ruta secundaria se llevará a cabo en condiciones de flujo continuo. El almacenamiento del producto de la ruta secundaria en el reactor de flujo para el almacenamiento del producto intermedio será preferiblemente en condiciones de flujo continuo. La síntesis del producto final a través de la ruta principal sintética también se realizará en condiciones de flujo continuo. Tal forma de sintetizar el producto final permite que los módulos de flujo continuo se puedan usar dos veces, en la síntesis del producto de la ruta secundaria y también en la síntesis del producto final.

[0042] El al menos un reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio tiene una enorme ventaja adicional. No solo el producto de la ruta secundaria, sino también cualquier producto intermedio que incluya el producto intermedio de la ruta principal podría almacenarse temporalmente en ese reactor de flujo para el almacenamiento del producto intermedio en caso de que el caudal se aumente o disminuya durante el siguiente paso de reacción en el siguiente módulo de flujo continuo. En caso de que el volumen procesado de la solución de reacción no se altere y el caudal se reduzca, la parte del volumen que no se puede procesar se puede almacenar temporalmente en el reactor de flujo para el almacenamiento intermedio del producto. Por otro lado, si el volumen procesado debe permanecer igual y el caudal se incrementará durante el siguiente paso; pasará más volumen de la solución de reacción al siguiente paso que el suministrado por el paso actual. En ese caso, el volumen de la solución de reacción del paso actual no se alimentará directamente al siguiente módulo de flujo continuo. El volumen obtenido de la solución de reacción se acumulará primero en el reactor de flujo para el almacenamiento del producto intermedio hasta que esté presente un volumen suficiente de solución de reacción en el reactor de flujo para el almacenamiento del producto intermedio, que puede procesarse con el caudal más alto a través del siguiente módulo de flujo continuo. Ninguno de los dispositivos de última generación es capaz de proporcionar tales ventajas.

[0043] El dispositivo de la invención comprende un reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio es particularmente útil para la realización de secuencias de reacción química convergentes. La Figura 4 ilustra una síntesis convergente de múltiples etapas que se divide en la ruta principal sintética (19) con los pasos de reacción 24a-24e y dos subrutas sintéticas 18a y 18b con los pasos de reacción 24f-24h respectivamente 24i y 24j. Los dos primeros pasos de reacción de la ruta principal sintética 24a y 24b se llevan a cabo simultáneamente con la ruta secundaria sintética 18b o la ruta secundaria sintética 18b se ejecuta primero y el producto de ruta secundaria 23b se almacena en el módulo para el almacenamiento intermedio del producto. La posterior etapa de reacción 24c de la ruta principal sintética se lleva a cabo con la ruta principal intermedia 22a y el producto de ruta secundaria 23b provistos desde el módulo para el almacenamiento intermedio del producto. Al mismo tiempo, la ruta secundaria sintética 18a se lleva a cabo y el producto de ruta secundaria 23a se almacena en el módulo para almacenamiento intermedio, mientras que la ruta principal sintética se conduce adicionalmente al producto intermedio de ruta principal 22b. En el último paso de reacción 24e, el producto final (25) se forma a partir del producto intermedio 22b y el producto de ruta secundaria 23a proporcionado desde el reactor de flujo para el almacenamiento del producto intermedio. La figura 4 ilustra una síntesis convergente de varios pasos que consta de una ruta principal sintética y dos rutas secundarias sintéticas. En general, una síntesis de múltiples etapas convergente también puede contener una sola ruta sintética o incluso más de una o dos rutas sintéticas.

[0044] Para una síntesis convergente al menos un producto intermedio de ruta principal y al menos un producto subruta, cada uno preparado por diferentes vías de síntesis, son obligatorios. Sin embargo, cuando las reacciones se ejecutan secuencialmente, el producto de la ruta secundaria debe almacenarse hasta que se sintetice el producto intermedio de la ruta principal. Cuando los productos de la ruta secundaria son sustancias reactivas, sensibles al aire

o la humedad y, por lo tanto, no son estables, es necesario realizar reacciones paralelas para mantener cortos los tiempos de almacenamiento. Esto significa que un dispositivo de acuerdo con esta invención puede realizar una síntesis de múltiples etapas convergente ejecutando pasos de reacción únicos paralelos y almacenando productos de subruta.

[0045] Así, el dispositivo inventivo de flujo continuo modular que comprende un reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio tiene la enorme ventaja sobre el estado de los dispositivos de la técnica que convergente secuencias de reacción química puede llevarse a cabo, que requieren la síntesis de al menos un producto intermedio mediante al menos un paso de reacción, almacenando este producto intermedio o sintetizando este producto intermedio simultáneamente con la ruta principal sintética e introduciendo este producto intermedio sintetizado y almacenado previamente o sintetizado simultáneamente en la secuencia de reacción cuando sea necesario. En consecuencia, el dispositivo de flujo continuo modular de la invención permite, por ejemplo, la síntesis en tres pasos de un producto de ruta secundaria por una ruta secundaria sintética y simultáneamente o posteriormente la síntesis de cuatro pasos de un producto intermedio principal por una ruta principal sintética, haciendo reaccionar el producto intermedio principal sintetizado con el producto de ruta secundario almacenado o sintetizado simultáneamente a un producto intermedio adicional que se convierte en dos pasos de reacción adicionales en el producto final y esta secuencia de reacción completa, es decir, la ruta principal sintética y la ruta secundaria sintética es realizada en una forma de flujo continuo y se realiza en un dispositivo de flujo continuo modular que podría después de sintetizar la cantidad deseada del producto final sin destrucción o sin reorganizar los módulos de flujo continuo para una secuencia de reacción diferente solo utilizando los módulos de flujo continuo en otro orden.

[0046] El reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio es preferiblemente un reactor de tubo de PTFE que se puede alojar al menos 15 mililitros. La entrada y la salida del reactor de flujo para el almacenamiento intermedio del producto están conectadas al conjunto de la válvula a través de dos conexiones de fluido diferentes. El reactor de flujo para el almacenamiento de productos intermedios se puede usar para almacenar un producto de ruta secundaria (23) dentro de una síntesis convergente de múltiples etapas. Este producto de ruta secundaria se somete más tarde a la transformación posterior con el producto intermedio de la ruta principal (22) y opcionalmente otros reactivos. Mientras se almacena un producto intermedio que no es un producto de ruta secundaria, se da tiempo para ajustar las condiciones de reacción de los módulos de flujo continuo, especialmente cuando un módulo de flujo continuo se utiliza consecutivamente en diferentes condiciones, tales como diferentes velocidades de flujo o temperaturas. Además, se da tiempo para ejecutar otras reacciones en paralelo y también se da tiempo para mantener el dispositivo intercambiando columnas expiradas de un reactor de lecho empaquetado, si está presente, o reemplazando módulos de flujo continuo que funcionan mal sin detener el flujo de reactivo. Además, el reactor de flujo para el almacenamiento de productos intermedios (5) también se puede utilizar para realizar reacciones a temperatura ambiente, cuando se trata de un reactor de tubo de PTFE. El dispositivo de flujo continuo modular se ejecuta en condiciones de flujo continuo y, debido a la longitud finita del módulo de flujo continuo, el tiempo de almacenamiento puede ser limitado. Sin embargo, esto se puede evitar cuando se instala un bucle infinito. Se puede realizar un bucle infinito, por ejemplo, cuando dos reactores de tubo de PTFE se conectan linealmente entre sí a través de una válvula de interruptor multipuerto. La válvula de conmutación cambia continuamente en intervalos definidos entre dos posiciones para que el flujo de reactivos pase entre los dos reactores de tubo de PTFE sin cambiar la dirección del flujo y el solvente entra y sale del bucle infinito continuamente. Cuando se detiene la conmutación continua, el flujo de reactivos sale del bucle infinito.

[0047] Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, el dispositivo de flujo continuo modular comprende:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo y al menos un reactor de flujo para el almacenamiento de productos intermedios;
- b) un sistema de suministro de reactivos;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

en el que cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida y el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula y en el que los módulos de flujo continuo están en una disposición paralela.

[0048] En una realización preferida de la presente invención el dispositivo de flujo continuo modular es un dispositivo para la síntesis convergente, que comprende:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo para realizar reacciones químicas y al menos un reactor de flujo para el almacenamiento de productos intermedios;
- b) un sistema de suministro de reactivos para suministrar los reactivos;
- c) un conjunto de válvula para conectar los módulos de flujo continuo entre sí;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

en donde cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de la válvula por al menos una entrada y por al

menos una salida y el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula y en el que los módulos de flujo continuo están en una disposición paralela.

Módulo de trabajo

[0049] En otra realización según la presente invención, el dispositivo de flujo continuo modular para la síntesis convergente comprende además al menos un módulo de tratamiento final (7). El módulo de trabajo consiste preferiblemente en al menos un dispositivo de extracción líquido-líquido. La entrada del módulo de trabajo y la salida del módulo de trabajo están preferiblemente conectadas al conjunto de la válvula a través de dos conexiones de fluido diferentes. El dispositivo de extracción líquido-líquido comprende una entrada adicional para una fase acuosa que se mezcla con el flujo de reactivos antes de separar ambas fases y un chip separador. El chip separador consta de una entrada y dos salidas. Dentro del chip separador, las dos fases cruzan una membrana hidrofóbica de PTFE. La fase orgánica pasa la membrana y se dirige a la salida del módulo de trabajo. La fase acuosa no pasa a través de la membrana y puede recogerse en un recipiente adicional o desecharse a la basura. Según la invención, el flujo de reactivos puede pasar el módulo de trabajo después de cada paso de reacción o al final de una secuencia de reacción. El módulo de trabajo también se puede pasar por el flujo de reactivos consecutivamente varias veces para aumentar la purificación. Por supuesto, solo un flujo de reactivos puede pasar el módulo de trabajo en un momento dado.

[0050] El dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con la invención comprende preferiblemente dos reactores de flujo para la calefacción, otros dos módulos de flujo continuo y un módulo de tratamiento y un módulo detector. Más preferidos son los dispositivos de flujo continuo modulares que comprenden un reactor de flujo para calentar y un reactor de flujo para enfriar, otros dos módulos de flujo continuo y un módulo de trabajo y un detector. Aún más preferidos son los dispositivos de flujo continuo modulares que comprenden un reactor de flujo para calentamiento, un reactor de flujo para fotorreacciones, un módulo de flujo continuo adicional y un reactor de flujo para el almacenamiento intermedio de productos y el módulo de trabajo y un módulo de detección. Se prefieren especialmente los dispositivos de flujo continuo modulares que comprenden un reactor de flujo para calentar y un reactor de flujo para enfriar y un reactor de flujo para fotorreacciones y un reactor de flujo para almacenamiento de productos intermedios y un reactor de flujo que es un tubo en tubo reactor y un reactor de flujo que es un reactor de lecho empaquetado y un reactor de flujo para irradiación de microondas y un módulo de trabajo y un módulo detector y un reactor de flujo para purificación.

[0051] El reactor de flujo para la purificación de preferencia pero no exclusivamente comprende una unidad de cromatografía simulada-moviendo-de lecho (SMB), que consta de varias columnas de cromatografía de fase invertida (RP-18), un interruptor de válvula de multipuerto, varias bombas preparativas y un detector UV. La unidad de cromatografía SMB permite la purificación continua de los productos de reacción crudos debido a la disposición lineal de las columnas y el cambio continuo de las columnas opuestas a la dirección del flujo del eluyente. De este modo, la purificación de los productos de reacción crudos y la regeneración de las columnas usadas se consiguen simultáneamente.

[0052] El reactor de flujo para la purificación es un módulo de flujo continuo y el reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio es también un módulo de flujo continuo y por lo tanto ambos tienen las conexiones en paralelo de la invención a los otros módulos de flujo continuo a través del conjunto de válvula y son también dispuestos en paralelo a todos los demás módulos de flujo continuo.

[0053] Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, el dispositivo de flujo continuo modular para la síntesis de multi-etapa comprende:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo,
- b) un sistema de suministro de reactivo;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones; y
- e) un módulo de trabajo;

en donde cada módulo de flujo continuo y el módulo de trabajo están conectados al conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida y el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula.

Arreglo paralelo

[0054] Además de la conexión entre el sistema de suministro de reactivo y el conjunto de válvula, hay, de acuerdo con la presente invención, al menos dos conexiones de fluido separadas entre cada módulo de flujo continuo y el conjunto de válvula. Por lo tanto, los módulos de flujo continuo están **en una disposición paralela**.

[0055] Cada módulo de flujo continuo de la pluralidad de módulos de flujo continuo está conectado al conjunto de válvula por una entrada y una salida.

[0056] Cada módulo de flujo continuo está conectado por separado al conjunto de válvula de modo que un flujo de reactivos se dirige desde un puerto de salida para cada módulo de flujo continuo del conjunto de válvula al puerto de

entrada de cada módulo de flujo continuo y de modo que el flujo de reactivos se dirige desde el puerto de salida de cada módulo de flujo continuo a un puerto de entrada para cada módulo de flujo continuo del conjunto de la válvula. Por lo tanto, los módulos de flujo continuo están conectados indirectamente entre sí a través del conjunto de la válvula. Esto permite en detalle (a) dirigir un flujo de reactivos desde el sistema de suministro de reactivos a través del conjunto de válvula a un módulo de flujo continuo, (b) dirigir un flujo de reactivos desde un módulo de flujo continuo a través del conjunto de válvula a otro módulo de flujo continuo, (c) dirigir un flujo de reactivos desde un módulo de flujo continuo a través del conjunto de válvula hacia el mismo módulo de flujo continuo, (d) dirigir un flujo de reactivos desde un módulo de flujo continuo a través del conjunto de válvula hacia el flujo de retorno actor para almacenamiento de producto intermedio, (e) dirigir un flujo de reactivos desde el reactor de flujo para almacenamiento de producto intermedio a través del conjunto de la válvula a otro módulo de flujo continuo y (f) dirigir un flujo de reactivos desde un módulo de flujo continuo a través del conjunto de la válvula al colector del producto final (31). Por lo tanto, una síntesis de varios pasos se lleva a cabo dirigiendo un flujo de reactivos consecutivamente a los diferentes módulos de flujo continuo o al mismo módulo de flujo continuo repetidamente o dirigiendo dos o más flujos de reactivos a dos o más módulos de flujo continuo diferentes en ese de manera que no se dirige más de un flujo de reactivos en un momento dado a un módulo específico de flujo continuo. En otras palabras, el conjunto de la válvula se puede colocar de modo que dirija un flujo que viene de cualquier puerto de entrada a cualquier puerto de salida. Sin embargo, solo se puede dirigir un flujo a un puerto de salida específico en un momento dado.

[0057] El conjunto de válvula en combinación con los módulos de flujo continuo dispuestos en paralelo proporciona una configuración altamente flexible para la realización de cualquier síntesis de etapas múltiples. Debido a la variedad de diferentes módulos de flujo continuo, prácticamente cualquier condición puede aplicarse a una reacción en condiciones de flujo continuo. El uso repetido de cualquier módulo de flujo continuo permite ejecutar una síntesis aún más larga sin aumentar el número de módulos de flujo continuo. Sin embargo, esto también se puede lograr controlando el caudal del disolvente. A diferencia del estado de la técnica, el dispositivo de flujo continuo modular tiene la capacidad de modular el caudal y, por lo tanto, el tiempo de residencia, para los pasos posteriores de una secuencia de varios pasos.

[0058] En contraste con el estado de la técnica, es posible llevar a cabo varias síntesis de varios pasos con una configuración fija. No es necesario volver a ensamblar el dispositivo y no es necesario extender o quitar los módulos de flujo continuo. Si bien esto es un beneficio para las síntesis de varios pasos que consisten en 4 o más pasos de reacción, las secuencias de reacción más cortas pueden llevarse a cabo de manera eficiente con otros sistemas.

Montaje de la válvula

[0059] El conjunto de válvula que está compuesto por el dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con invenciones consiste preferiblemente en múltiples puertos de entrada, puertos de salida múltiples, múltiples válvulas de puerto de conmutación que conectan los puertos de entrada con los puertos de salida y un cruce. Preferiblemente, el conjunto de válvula consiste en al menos una válvula de interruptor multipuerto equipada con un mezclador y/o equipado con un divisor. Cualquier puerto de entrada se puede conectar a cualquier puerto de salida colocando las válvulas del interruptor. No es posible una conexión entre dos puertos de entrada diferentes y tampoco es posible una conexión entre dos puertos de salida diferentes. Un puerto de entrada es un puerto en el que un fluido ingresa al conjunto de la válvula y un puerto de salida es un puerto en el que un fluido sale del conjunto de la válvula. Solo se puede establecer una conexión de un puerto de entrada a un puerto de salida al mismo tiempo. Se puede establecer más de una conexión entre diferentes puertos de entrada y diferentes puertos de salida simultáneamente. Preferiblemente, no es posible una conexión entre dos o más puertos de entrada diferentes y un puerto de salida. También preferiblemente una conexión entre un puerto de entrada y dos o más puertos de salida no es posible. El conjunto de la válvula está en comunicación fluida con el sistema de suministro de reactivo y los módulos de flujo continuo. Como el movimiento del flujo de reactivos tiene una dirección, esta dirección específica no debe invertirse. Por lo tanto, el flujo de reactivos desde el sistema de suministro de reactivo siempre se dirige hacia el conjunto de la válvula y, por lo tanto, el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de la válvula a través de un puerto de entrada. Cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de la válvula a través de un puerto de salida en el que el flujo sale del conjunto de la válvula y entra en el módulo de flujo continuo y cada módulo de flujo continuo está conectado al conjunto de la válvula a través de un puerto de salida en el que el flujo que llega desde el módulo de flujo continuo ingresa al conjunto de la válvula. Con esto, los módulos de flujo continuo se conectan entre sí indirectamente a través del conjunto de la válvula. Además, cada módulo de flujo continuo está conectado a sí mismo a través del conjunto de válvula para que un flujo pueda pasar un solo módulo de flujo continuo varias veces. Como se indicó anteriormente, solo un flujo de reactivos puede pasar un módulo de flujo continuo en un momento dado debido a la **disposición paralela** de los módulos de flujo continuo. Sin embargo, múltiples flujos de reactivos pueden pasar múltiples módulos de flujo continuo simultáneamente, lo que permite ejecutar reacciones simultáneamente.

[0060] El conjunto de válvula de acuerdo con la invención preferiblemente comprende además una unión para la unión y la mezcla de diferentes flujos. La unión es preferiblemente una unión de tres vías que está conectada a dos puertos de salida y un puerto de entrada del conjunto de válvula. Entre la unión de tres vías y el puerto de entrada del conjunto de la válvula puede haber un mezclador en línea estático instalado para garantizar la homogeneidad del flujo combinado. La unión de tres vías permite unir dos flujos provenientes de diferentes módulos de flujo continuo y permite

unir un flujo proveniente de un módulo de flujo continuo y un flujo proveniente del sistema de suministro de reactivo y permite unir dos flujos provenientes del sistema de suministro de reactivos. Al dirigir el flujo combinado de regreso a la unión, se pueden unir más flujos secuencialmente.

[0061] El conjunto de válvula de acuerdo con la invención preferiblemente comprende además un divisor de flujo para dividir un flujo en dos flujos. El divisor de flujo se puede fijar a una relación de flujo específica o ajustable dentro de un rango específico de relaciones de flujo. El divisor de flujo tiene un puerto de entrada que está conectado a un puerto de salida del conjunto de la válvula y el divisor de flujo tiene dos puertos de salida que están conectados a dos puertos de entrada diferentes del conjunto de la válvula. El divisor de flujo permite dividir un flujo de reactivos que provienen de un módulo de flujo continuo o que provienen del sistema de suministro de reactivos en dos flujos de reactivos de la misma composición. Los flujos divididos de la misma composición pueden dirigirse a dos módulos de flujo continuo diferentes, es decir, dos reactores, un reactor y un módulo detector.

[0062] En una realización de la presente invención en la que un módulo de flujo continuo es un reactor para almacenamiento intermedio del producto, el conjunto de la válvula se adapta para permitir el uso simultáneo de dos o más módulos de flujo continuo de modo que en uno o en una parte de los módulos de flujo continuo productos intermedios de una ruta principal sintética y en otro o en otra parte de los módulos de flujo continuo se pueden sintetizar productos intermedios de una subruta sintética.

Sistema de suministro de reactivos

[0063] El sistema de suministro de reactivo del dispositivo de flujo continuo modular puede consistir en uno o más sub-sistemas de suministro de reactivo. Cada sistema de suministro de reactivo o subsistema de suministro de reactivo puede constar de varios recipientes de reactivos para almacenar cada reactivo y/o disolvente, un selector de reactivo (9) que es una válvula de conmutación multipuerto para acceder a los recipientes de reactivos y medios para extracción (11) de los reactivos o disolventes. Una media para la extracción (11) es preferiblemente una jeringa o una bomba de jeringa. Los recipientes de reactivos (17) están presurizados y pueden enfriarse, si es necesario. El sistema no se limita a reactivos líquidos. Los reactivos puros sólidos o gaseosos se pueden usar como soluciones cuando se disuelven primero. Cada recipiente de reactivo está en una conexión de fluido separada con el selector de reactivo (9) y el selector de reactivo está en conexión de fluido con uno o más medios de extracción, de modo que el selector de reactivo puede dirigir cada reactivo a uno o más medios de extracción. Además, un recipiente (10) que contiene una solución de lavado también está en conexión fluida con el selector de reactivos. Se transfiere un reactivo o disolvente desde el recipiente de reactivo a través del selector de reactivo colocado a un medio para la extracción. Luego, las líneas se lavan con una solución de lavado del recipiente que contiene la solución de lavado para evitar la contaminación antes de retirar el siguiente reactivo o disolvente. El disolvente contaminado y la solución de lavado usada se recogen en el contenedor de residuos (16). En una realización preferida, el reactivo se transfiere al conjunto de válvula a través de un circuito de inyección (13). La figura 3a ilustra esta conexión. Los reactivos son bombeados por un disolvente desde un recipiente que contiene el disolvente (12) a través del dispositivo. Varios bucles de inyección pueden estar en funcionamiento, permitiendo que múltiples reactivos o solventes sean alimentados al conjunto de válvula del dispositivo simultáneamente. Esto también permite el control de la concentración de reactivo. Los reactivos pueden almacenarse como soluciones concentradas en sus respectivos recipientes de reactivos. Luego se puede transferir un volumen de solución concentrada al circuito de inyección, mientras que un circuito de inyección separado contiene el disolvente diluyente. Como tal, cuando los dos se mezclan antes de entrar en el conjunto de la válvula, se suministra una solución de concentración de reactivo deseada, diferente de la concentración de la solución concentrada almacenada del reactivo, al conjunto de la válvula.

[0064] Preferiblemente, el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula por una o más entradas y se puede conectar a al menos un módulo de flujo continuo por una o más entradas. Es obvio que tales módulos de flujo continuo que requieren reactivos específicos para convertir el material de partida, un producto intermedio, el producto intermedio de la ruta principal con el producto de la ruta secundaria debe tener una conexión directa al sistema de suministro de reactivo o una conexión que no involucre el conjunto de la válvula.

[0065] El dispositivo de flujo continuo modular puede comprender también una estación de carga (Fig. 3b). La estación de carga está en conexión fluida a múltiples bucles de muestra (14). Los reactivos se cargan desde el sistema de suministro de reactivo (2) en estos bucles de muestra antes de transferirlos al conjunto de la válvula. Se almacenan diferentes reactivos en diferentes bucles de muestra. Un recipiente de disolvente (12) está conectado a la estación de carga (15) que proporciona disolvente para el flujo continuo.

[0066] Por lo tanto, preferiblemente el sistema de suministro de reactivo está conectado a un puerto de entrada del conjunto de válvula a través de un bucle de inyección o a través de una estación de carga.

Continuo y convergente

[0067] El dispositivo de flujo continuo modular según la presente invención es un dispositivo que puede realizar las síntesis de múltiples etapas bajo condiciones de flujo continuo. El dispositivo de flujo continuo modular de la invención que comprende un reactor de flujo para el almacenamiento de productos intermedios es un dispositivo adecuado para

realizar síntesis convergentes en condiciones de flujo continuo. Por lo tanto, preferiblemente el dispositivo de flujo continuo modular proporciona la oportunidad de realizar síntesis convergentes de múltiples etapas en condiciones de flujo continuo. Por lo tanto, en una realización preferida de la presente invención, el dispositivo de flujo continuo modular comprende uno, dos o más reactores de flujo para el almacenamiento de productos intermedios.

[0068] Normalmente se preparará una cantidad predeterminada de un producto final. Esto requiere comenzar con un cierto volumen de una solución del material de partida. Este volumen del material de partida se procesa a través del dispositivo de flujo continuo modular de una manera continua. De antemano, podría ser necesario sintetizar uno o más productos de la subruta que se almacenan en uno o más reactores de flujo para el almacenamiento intermedio del producto. Por lo tanto, el término "continuo" se refiere a la síntesis de una cantidad predeterminada de un producto final que comienza con un volumen de una solución de un material de partida requerido para obtener la cantidad predeterminada del producto final procesando este volumen a través del dispositivo de flujo continuo modular de manera continua.

[0069] El término "condiciones de flujo continuo" como se usa en este documento significa una corriente o flujo, el llamado "flujo de reactivos" o "flujo de reactivo", se pasa a través del dispositivo de flujo continuo modular constante y el producto final deseado se obtiene a la salida del dispositivo de flujo continuo modular en el colector del producto final. El flujo de reactivos puede contener material de partida, producto(s) intermedio(s), producto(s) intermedio(s) de la ruta principal, producto(s) de la ruta secundaria, producto final, reactivo(s) o solvente(s). El término "condiciones de flujo continuo" significa también que una secuencia de reacción o reacción no se realiza por lotes. Mientras el flujo pasa el flujo modular continuo viceversa, otros flujos que contienen reactivos, reactivos o disolventes pueden unirse al primer flujo. También un flujo puede dividirse en dos flujos en el dispositivo de flujo continuo modular. El término "continuo" como se usa en el presente documento define que el flujo siempre se está moviendo. La velocidad de flujo puede ser constante durante el tiempo de reacción, puede variar, puede aumentarse y disminuirse continuamente o puede detenerse por un corto período de tiempo. El movimiento del flujo tiene una dirección que no debe cambiarse, es decir, desde el material de partida hasta el producto final. Las síntesis se pueden realizar bajo condiciones de flujo continuo básicamente de dos maneras diferentes: por un lado, el material de partida ingresa al dispositivo de manera constante y el producto final se recoge en la salida del dispositivo de forma permanente sin dividir la mezcla de reacción en partes. Por otro lado, los reactivos están en segmentos definidos del flujo. Los segmentos tienen un volumen finito y están rodeados por un solvente. El solvente empuja los segmentos a través del dispositivo modular de flujo continuo. Para minimizar la dilución de los segmentos, el solvente debe ser inmiscible o un solvente inmiscible adicional como un hidrocarburo perfluorado se agrega a los bordes de cada segmento. El uso de disolventes inmiscibles también reduce los efectos de dispersión, que surgen especialmente en síntesis de varios pasos. Otra posibilidad para minimizar la dispersión y la dilución es el uso de un solvente como fluido portador con el cual los reactivos son solubles, y la dispersión y la dilución pueden minimizarse mediante el uso de mezcladores en línea colocados antes y/o después de cada módulo de flujo continuo. Además, la segmentación del flujo continuo permite el uso de reactivos agresivos como el cloruro de hidrógeno y el ácido sulfúrico, ya que los componentes del sistema no están expuestos a estos reactivos permanentemente. El rendimiento de este último enfoque es mayor debido a la segmentación que permite mezclar múltiples segmentos e inyectarlos en forma serial o paralela.

[0070] Química de flujo continuo, en general, permite el uso de condiciones de reacción extremas, como altas temperaturas, presiones y la irradiación de microondas sin preocupaciones de seguridad serias. Los parámetros de reacción como la temperatura pueden controlarse y ajustarse eficientemente con precisión durante el tiempo de reacción y, por lo tanto, se obtienen mayores rendimientos y selectividades. La automatización de las reacciones de flujo continuo es mucho más simple y permite la operación desatendida y la planificación experimental. Las reacciones de múltiples etapas se pueden llevar a cabo continuamente, lo cual es ventajoso para intermedios inestables, sensibles al aire o tóxicos. Además, importantes técnicas de purificación como la cromatografía, la cristalización o la extracción líquido-líquido pueden combinarse con procesos en condiciones de flujo continuo.

[0071] Tal como se utiliza aquí, el término "síntesis divergentes" o "síntesis orientada a diversidad" se refiere a síntesis de pasos múltiples de al menos dos productos finales diferentes sintetizados a partir de un producto intermedio de ruta principal común. Típicamente, los productos finales tienen la misma estructura central o esqueleto o un esqueleto similar que ya es parte del producto intermedio de la ruta principal común. El producto intermedio de la ruta principal común se forma típicamente en una etapa tardía de la síntesis de múltiples etapas y diversificación se logra haciendo reaccionar el producto intermedio de la ruta principal común con diferentes reactivos y/o diferentes condiciones de reacción.

Conexión fluida

[0072] La presente invención se refiere también a un dispositivo de flujo continuo modular para síntesis de múltiples etapas que comprende o que consiste en:

- a) una pluralidad de módulos de flujo continuo;
- b) un sistema de suministro de reactivos;
- c) un conjunto de válvula;
- d) medios para controlar caudales y/o presiones;

e) medios para la conexión de fluido del sistema de suministro de reactivo y la pluralidad de módulos de flujo continuo al conjunto de válvula;

en donde cada módulo de flujo continuo de la pluralidad de módulos de flujo continuo está conectado al conjunto de conjunto de válvula por al menos una entrada y por al menos una salida y el sistema de suministro de reactivo está conectado al conjunto de válvula.

[0073] Las conexiones de fluido entre los componentes individuales del dispositivo de flujo continuo modular se establecen preferiblemente por tubos de PTFE flexibles. Los tubos se conectan a las válvulas, a la entrada y a la salida de cada módulo de flujo continuo mediante adaptadores adecuados de tal manera que las conexiones de fluido estén apretadas y se puedan aplicar altas presiones. Los accesorios están hechos de material no corrosivo. Alternativamente, se pueden usar capilares de acero inoxidable para establecer conexiones de fluido y como bobinas del reactor, lo que permite un mejor intercambio de calor y se alcanzan temperaturas/presiones más altas.

Medios para controlar caudales y/o presiones

[0074] El dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con la presente invención comprende medios para controlar las velocidades de flujo y/o la presión de flujo. Los medios para controlar los caudales y/o la presión son preferiblemente reguladores de presión o reguladores de contrapresión. Al regular la presión y/o la contrapresión, se puede ajustar el caudal. Los reguladores de presión se instalan preferiblemente antes del conjunto de la válvula o en la salida de cada módulo de flujo continuo. El caudal se controla regulando o reduciendo la presión indeseablemente alta que se logra ajustando una válvula. Preferiblemente, se instala un regulador de contrapresión en el flujo de salida del dispositivo que proporciona un obstáculo al flujo y, por lo tanto, regula la presión (de retroceso). Los medios para controlar los caudales y/o la presión pueden ser un medio que haga ambas cosas o puede ser un medio para controlar el caudal o puede ser un medio para controlar la presión. Sin embargo, una velocidad de flujo incrementada normalmente resultará en una presión incrementada y una presión incrementada resultará en una tasa de flujo incrementada.

[0075] Los medios para controlar las velocidades de flujo y/o presión son preferiblemente la bomba que impulsa el disolvente, y por lo tanto el flujo de reactivos, a través del dispositivo de flujo continuo modular, ya que el flujo de reactivos se divide en segmentos aislados y disolvente en el medio. Al manipular la velocidad de la bomba, se controla el tiempo de residencia del flujo de reactivos dentro del dispositivo de flujo continuo modular. Como tal, por ejemplo, si la velocidad de flujo deseada para la segunda transformación (o cualquier etapa posterior) es más lenta que la velocidad de flujo en el paso anterior, la velocidad de flujo del solvente (impulsada por la bomba) puede disminuir.

[0076] En una realización de la presente invención en la que un módulo de flujo continuo es un reactor para el almacenamiento de productos intermedios, lo contrario también es posible. Si se requiere una gran discrepancia entre los caudales de los pasos consecutivos, el flujo de reactivos puede pasar a través del reactor de flujo para el almacenamiento intermedio del producto, permitiendo que todo el flujo de reactivo salga del reactor de flujo anterior con el mismo caudal. La velocidad de flujo se puede ajustar, aumentar o disminuir a la corriente en el reactor de flujo para el almacenamiento intermedio del producto, y una vez que la velocidad de flujo correcta puede ingresar al siguiente módulo de flujo continuo. La velocidad de flujo también se puede reducir significativamente para permitir tiempo para cambiar las condiciones en una estación o para reemplazar un reactor de lecho lleno. Esta capacidad de ralentizar (o acelerar) las velocidades de flujo en transformaciones de etapa tardía en secuencias de varios pasos es única en comparación con el estado de la técnica.

Los medios para controlar los caudales y/o la presión están adaptados preferiblemente para usar un caudal diferente y/o una presión diferente en cada módulo de flujo continuo.

Detector

[0077] El dispositivo de flujo continuo modular puede comprender además al menos un detector (6) para el seguimiento del progreso de la reacción. El detector es preferiblemente un espectrómetro FTIR o un espectrómetro UV, adecuado para el análisis continuo del flujo de reactivos. El detector tiene una entrada y una salida que están conectadas al conjunto de la válvula a través de dos conexiones de fluido diferentes. Sin embargo, solo un flujo de reactivos puede pasar el detector en un momento dado. Al medir la absorción IR o UV, el detector permite monitorear el progreso de la reacción después de cada paso de reacción y al final de una secuencia de reacción y permite además la optimización de los pasos de reacción individuales.

Controlador del sistema

[0078] El dispositivo de flujo continuo modular puede comprender además al menos un controlador de sistema (8) para la vigilancia y el control de la síntesis química. El controlador del sistema comprende preferiblemente buses de comunicación a todos los componentes del dispositivo, a saber, todas las válvulas de conmutación multipuerto, el conjunto de válvula, el sistema de bomba, los medios de extracción, los medios para controlar el caudal, cada módulo de flujo continuo, el reactor para el almacenamiento intermedio de productos, el módulo de trabajo y el detector. Además, el controlador del sistema está conectado a una computadora y puede ser controlado por un programa de

computadora. Cada componente del dispositivo está controlado por el controlador del sistema. El programa de computadora puede ejecutar las reacciones de manera automatizada. Las reacciones pueden ser optimizadas por el programa de computadora junto con el detector.

5 Mezclador

[0079] El dispositivo de flujo continuo modular puede comprender además una pluralidad de mezcladores. Los mezcladores permiten reducir la dispersión del flujo de reactivos, lo cual es necesario especialmente en síntesis de varios pasos. Los mezcladores empleados según la presente invención son preferiblemente pero no exclusivamente mezcladores en línea estáticos y consisten en PTFE, vidrio, acero inoxidable o PVC. La homogeneidad del flujo de reactivos se garantiza mediante el movimiento alternativo del flujo de reactivos a través de los mezcladores estáticos. Los mezcladores estáticos no consisten en partes móviles y, por lo tanto, casi no requieren mantenimiento. Los mezcladores pueden instalarse como parte de una conexión de fluido en la salida de cada módulo de flujo continuo y, si es necesario, también pueden ser parte de un módulo de flujo continuo. Además, se pueden colocar mezcladores entre el sistema de suministro de reactivo y el conjunto de la válvula para mezclar los reactivos antes de pasarlos a los módulos de flujo continuo.

[0080] Por lo tanto, el dispositivo de flujo continuo modular comprende además preferiblemente mezcladores preferiblemente instalados en la salida de cada módulo de flujo continuo para reducir los efectos de dispersión.

[0081] El dispositivo de flujo continuo modular según la presente invención es un dispositivo que puede realizar las síntesis de múltiples etapas que constan de al menos 4 etapas de reacción, preferiblemente al menos 5 pasos de reacción, más preferiblemente al menos 6 etapas de reacción, incluso más preferiblemente al menos 7 pasos de reacción y lo más preferiblemente al menos 8 pasos de reacción. El número máximo de pasos de reacción en una síntesis de múltiples etapas no está limitado por el dispositivo.

[0082] Un aspecto importante del dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con la presente invención es la realización simultánea de las etapas de reacción en diferentes módulos de flujo continuo. Aunque en un módulo de flujo continuo se pueden llevar a cabo varias reacciones secuencialmente, solo se puede llevar a cabo una reacción en un momento dado. Por lo tanto, para la síntesis simultánea se requieren diferentes módulos de flujo continuo. Los diferentes módulos de flujo continuo pueden ser de un tipo diferente o del mismo tipo (por ejemplo, dos reactores para calentamiento, donde uno está configurado a 40°C y el otro a 80°C). Por ejemplo, una síntesis convergente de tres pasos que necesariamente consiste en una ruta principal de dos pasos y una subruta de un solo paso se realiza de manera que los primeros dos pasos de reacción se ejecuten simultáneamente en diferentes módulos de flujo continuo (por ejemplo, un fotoreactor y un reactor de calentamiento) seguido de la tercera etapa de reacción. Los módulos de flujo continuo I, II y III para las reacciones respectivas (24a-c) se configuran para proporcionar las condiciones de reacción requeridas (por ejemplo, calentamiento, irradiación o enfriamiento). El material de partida para la ruta principal (20a) se entrega desde el sistema de suministro de reactivo al conjunto de la válvula directamente o mediante un circuito de muestra de la estación de carga. Se agregan reactivos adicionales al material de partida y se mezclan en el conjunto de la válvula. El conjunto de la válvula está configurado para cargar la mezcla de reacción en el módulo de flujo continuo I. Al mismo tiempo, el material de partida para la ruta secundaria (20b) y los reactivos se proporcionan del sistema de suministro de reactivos de la misma manera y se cargan en el conjunto de la válvula. El conjunto de la válvula ahora está configurado para dirigir la mezcla de reacción de la ruta secundaria que contiene el material de partida (20b) al módulo de flujo continuo II sin interrumpir el flujo que pasa por el módulo de flujo continuo I. En este momento particular, los dos pasos de reacción (24a) y (24b) se llevan a cabo en diferentes módulos de flujo continuo, a saber, I y II. Cuando ambas mezclas de reacción que contienen el subproducto y el intermedio de la ruta principal ingresan nuevamente al conjunto de la válvula, se unen junto con los reactivos suministrados desde el sistema de suministro de reactivo para el tercer paso de reacción (24c) en el conjunto de la válvula. La mezcla de reacción se carga luego desde el conjunto de la válvula al módulo de flujo continuo III, donde continúa el tercer paso de reacción al producto final. El producto final bruto (25) ingresa nuevamente al conjunto de la válvula desde donde se puede enviar a otros módulos para su tratamiento, purificación o a un detector para análisis o a la salida del dispositivo.

[0083] Otro aspecto importante del dispositivo de flujo continuo modular inventivo que comprende un reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio es la capacidad de almacenar productos de subruta durante una síntesis de múltiples etapas convergente. Una síntesis de múltiples etapas convergente en la que cada paso de reacción se realiza de forma secuencial y no simultánea, y donde cada ruta secundaria sintética se realiza antes de la ruta principal sintética, requiere almacenar el producto de la ruta secundaria y combinarlo con el producto intermedio de la ruta principal para la síntesis convergente. Por ejemplo, se realiza una síntesis convergente de tres pasos secuencialmente de modo que al principio se forma y almacena el producto de la ruta secundaria y luego se forma el producto intermedio de la ruta principal y se combina con el producto de la ruta secundaria almacenado y se lleva a reacción al producto final. En detalle, el material de partida (20b) y los reactivos para la ruta secundaria sintética (18) se entregan desde el sistema de suministro de reactivo, ya sea directamente o mediante un circuito de muestra de la estación de carga al conjunto de la válvula. Los módulos de flujo continuo I, II y III están configurados para proporcionar las condiciones de reacción requeridas para las reacciones (24a-c). Si se llevan a cabo dos reacciones en el mismo módulo de flujo continuo secuencialmente, las condiciones de reacción para el segundo paso se establecen después de que se completa la primera reacción. El conjunto de la válvula se coloca de modo que la mezcla de reacción para

la primera reacción se cargue en el módulo de flujo continuo I. Cuando se completa la reacción, el producto de la ruta secundaria (23) se dirige de nuevo al conjunto de la válvula y el conjunto de la válvula envía el producto de subruta al módulo de flujo continuo para el almacenamiento intermedio donde reside hasta que se forme la ruta principal del producto intermedio (22). Por lo tanto, el material de partida (20a) y los reactivos para la primera etapa de reacción (24a) de la ruta principal se entregan desde el sistema de suministro de reactivo de la misma manera, se combinan y mezclan en el conjunto de la válvula. El conjunto de válvula dirige la mezcla de reacción al módulo de flujo continuo II y se forma el producto intermedio de la ruta principal (22). El producto intermedio de la ruta principal y el producto de la ruta secundaria almacenado se envían de vuelta al conjunto de la válvula donde ambos compuestos se unen junto con los reactivos para el tercer paso de reacción (24c) y se cargan en el tercer módulo de flujo continuo III. Una vez que se completa la reacción, el producto final crudo (25) ingresa nuevamente al conjunto de la válvula desde donde se puede enviar a otros módulos para su tratamiento, purificación o a un detector para análisis o a la salida del dispositivo.

[0084] En una realización preferida del dispositivo del flujo continuo modular inventivo que comprende un reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio, el dispositivo se aplica en la síntesis convergente del derivado de artemisinina (30) bajo condiciones de flujo continuo. Los detalles se dan en el Ejemplo 4 y la síntesis se muestra en la Figura 8. En esta realización particular, el dispositivo de flujo continuo modular comprende un módulo de flujo continuo para fotorreacción, un módulo de flujo continuo con un tubo en tubo reactor, un módulo de flujo continuo con un reactor de lecho empaquetado, un módulo de flujo continuo para el almacenamiento de productos intermedios, un módulo de trabajo, un módulo detector y un regulador de contrapresión. La síntesis consta de 4 pasos de reacción en los que la ruta principal sintética que parte del ácido dihidroartemisinínico tiene tres pasos de largo y continúa sobre la artemisinina hasta la dihidroartemisinina reducida. La dihidroartemisinina es un producto intermedio de la ruta principal que posteriormente se pone en reacción con el producto de la ruta secundaria de la esterificación del ácido fenilpropiónico con N-hidroxisuccinimida. Aunque la síntesis de artemisinina incluye 3 pasos de reacción, es decir, fotooxidación con oxígeno singlete, la escisión mediada por ácido y la oxidación con oxígeno triplete, se denominan un solo paso. El sistema de suministro de reactivo se proporciona con el material de partida y reactivos necesarios para todos los pasos de reacción:

Aplicación ejemplar del dispositivo de flujo continuo modular de la invención a la síntesis convergente de múltiples etapas de un derivado de artemisinina

[0085] Una solución de ácido dihidroartemisinínico, TFA y el dicianoantraceno fotosensibilizador para la formación de artemisinina, así como soluciones de ácido fenilpropiónico, EDC y N-hidroxisuccinimida para el producto de subruta. Comenzando con la ruta principal sintética, la mezcla de ácido dihidroartemisinínico se entrega desde el sistema de suministro de reactivo al conjunto de la válvula. El conjunto de la válvula está configurado para dirigir la mezcla de reacción al módulo de flujo continuo con un reactor de tubo en tubo, que está saturado con oxígeno. La solución de ácido dihidroartemisinínico se satura con oxígeno y luego se pasa a través del conjunto de la válvula al módulo de flujo continuo para fotorreacciones. El reactor para fotorreacciones se enfría antes de que se envíe y se irradie la solución de ácido dihidroartemisinínico saturado de oxígeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se dirige a través del conjunto de la válvula al módulo para el almacenamiento intermedio del producto, donde reside a temperatura ambiente y donde tiene lugar la escisión mediada por el ácido, así como la segunda oxidación. Una vez completada la reacción, la solución de artemisinina cruda se dirige nuevamente al conjunto de la válvula y se envía nuevamente a través del módulo de flujo continuo con el reactor de tubo en tubo que desgasifica la solución para eliminar el exceso de oxígeno. De vuelta en el conjunto de la válvula, la solución de artemisinina se combina con el etanol proporcionado por el sistema de suministro de reactivo y luego se dirige al módulo de flujo continuo con un reactor de lecho compacto para la reducción de la artemisinina a dihidroartemisinina. Simultáneamente, el material de partida y los reactivos para la ruta secundaria sintética, es decir, ácido fenilpropiónico, EDC y NHS, se entregan desde el sistema de suministro de reactivo al conjunto de la válvula. Después de mezclar los reactivos, el conjunto de la válvula se ajusta para pasar la mezcla de reacción al módulo de flujo continuo para el almacenamiento del producto intermedio, donde reside a temperatura ambiente hasta que se complete la reacción y hasta que se prepare la dihidroartemisinina del producto intermedio de la ruta principal. Cuando finaliza la formación de dihidroartemisinina, la solución cruda de dihidroartemisinina se pasa a través del conjunto de la válvula al módulo de tratamiento donde se lava. La solución de dihidroartemisinina lavada y el producto de ruta secundaria almacenado se dirigen de vuelta al conjunto de la válvula y se unen con una base de amina proporcionada por el sistema de suministro de reactivo. Esta mezcla de reacción que contiene el producto intermedio de la ruta principal y el producto de la ruta secundaria se hace pasar a través del módulo de flujo continuo para el almacenamiento del producto intermedio donde reside a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción al producto final. La solución derivada de artemisinina cruda finalmente se dirige a través del conjunto de la válvula al módulo de tratamiento donde se lava nuevamente. El derivado de artemisinina se recoge a la salida del dispositivo.

Descripción de las figuras

[0086]

La Figura 1 muestra un dibujo esquemático de un sistema de suministro de reactivos (2) del estado de la técnica que comprende varios recipientes de reactivos (8), un selector de reactivos (9), un recipiente de solución de lavado (10),

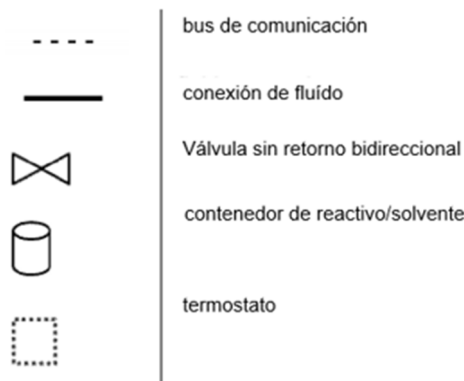
medios para extracción (11) y una salida.

La Figura 2 a) muestra un dibujo esquemático de una realización del dispositivo de flujo continuo modular que comprende tres módulos de flujo continuo (1), un sistema de suministro de reactivo (2), un conjunto de válvula (3), un colector de producto final (31), un módulo de flujo continuo para el almacenamiento intermedio de productos (5), un módulo detector (6), un módulo de trabajo (7) y un controlador del sistema (8); b) muestra un dibujo esquemático de una realización del dispositivo de flujo continuo modular que comprende tres módulos de flujo continuo (1a, 1b, 1c), un sistema de suministro de reactivo (2), un conjunto de válvula (3), un colector de producto final (31), un medio para controlar los caudales y/o la presión (4) instalados entre el ensamblaje de válvula y el colector del producto final (31), un módulo de flujo continuo para el almacenamiento intermedio del producto (5), un módulo detector (6), un módulo de trabajo (7) y un controlador del sistema (8).

La Figura 3 muestra dos realizaciones para cargar reactivos y/o solventes desde el sistema de suministro de reactivo (2) al conjunto de válvula (3). En la Figura 3a, el sistema de suministro de reactivo está conectado mediante un circuito de inyección (13) al conjunto de la válvula. Los puertos para disolventes desde un recipiente de disolvente (12) y desechos a un recipiente de desechos (16) aseguran el lavado de las líneas después de cada inyección de reactivo para evitar la contaminación. La Figura 3b ilustra una configuración en la que dos suministros de reactivos están conectados al conjunto de válvula sobre una estación de carga (15). La estación de carga está equipada con dos bucles de muestra (14) que pueden cargarse desde el mismo sistema de suministro de reactivo o desde diferentes sistemas de suministro de reactivo. Los reactivos pueden almacenarse en la muestra antes de enviarlos al conjunto de la válvula (3). Los puertos adicionales para los contenedores de solventes (12) y los contenedores de residuos (16) aseguran la limpieza de las líneas y la estación de carga después de cada carga de reactivo para evitar la contaminación.

La Figura 4 muestra un esquema de una síntesis de múltiples etapas convergente. La síntesis se puede dividir en una ruta principal sintética (19) y, en este ejemplo, en dos rutas sintéticas (18a, 18b). La ruta principal sintética (19) se elige de tal manera que contenga el producto final (25) y la secuencia de paso de reacción más larga de los pasos de reacción. Las subrutinas sintéticas (18a, 18b) no conducen al producto final (25). En cambio, las rutas secundarias sintéticas (18a, 18b) siempre conducen a productos de ruta secundaria (23a, 23b).

La Figura 5 muestra un diagrama de un ejemplo representativo del dispositivo de flujo continuo modular según la presente invención. La leyenda de la Fig. 5 dice lo siguiente:



La Figura 6 muestra la síntesis de múltiples etapas convergente de rufenamida (28) partiendo de 2,6-difluorotolueno y propiolato de metilo en 4 pasos bajo condiciones de flujo continuo.

La Figura 7 muestra la síntesis de múltiples etapas convergente de pregabalina (29) protegida con N-Fmoc a partir de fosfonoacetato de trietilo e isopentanol en 7 pasos en condiciones de flujo continuo.

La Figura 8 muestra la síntesis convergente de un derivado de la atemisinina (30) a partir del ácido dihidroartemisinínico y el ácido fenilpropiónico en 4 pasos.

Lista de signos de referencia

[0087]

1. módulos de flujo continuo
2. sistema de suministro de reactivos
3. conjunto de válvulas
4. medios para controlar caudales y/o presiones
5. reactor de flujos para almacenamiento de producto intermedio
6. módulo de detectores
7. módulo de trabajo
8. controlador del sistema
9. selector de reactivos
10. contenedor de solución de lavado
11. medios para el retiro

- 5 12. contenedor de solvente
 13. bucle de inyección
 14. bucle de muestra
 15. estación de carga
 16. contenedor de residuos
 17. contenedor de reactivos
 18. subruta sintética
 19. ruta principal sintética
 10 20. material de partida
 21. producto intermedio
 22. producto intermedio de la ruta principal
 23. producto de subruta
 24. paso de reacción
 25. producto final
 15 26. computadora
 27. bomba
 28. rufenamida
 29. pregabalina protegida con N-Fmoc
 30. derivado de artemisinina
 20 31. colector de producto final

EJEMPLOS

25 **[0088]** Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, pueden considerarse modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún obtener un resultado similar sin apartarse del alcance de la invención.

30 **[0089]** Otras modificaciones y formas de realización alternativas de diversos aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de esta descripción. En consecuencia, esta descripción debe interpretarse solo como ilustrativa y tiene el propósito de enseñar a los expertos en la materia la forma general de llevar a cabo la invención. Debe entenderse que las formas de la invención mostradas y descritas aquí deben tomarse como ejemplos de realizaciones. Los elementos y materiales pueden sustituirse por los ilustrados y descritos en este documento, las partes y los procesos pueden invertirse, y ciertas características de la invención pueden utilizarse de forma independiente, todo lo que sería evidente para un experto en la técnica después de tener el beneficio de esta descripción de la invención. Se pueden hacer cambios en los elementos descritos en este documento sin apartarse del alcance de la invención como se describe en las siguientes reivindicaciones.

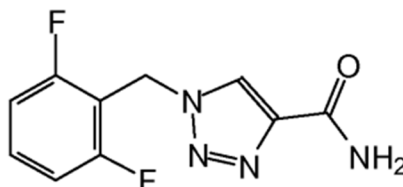
40 **Ejemplo 1:** Configuración del dispositivo de flujo continuo modular representativo para la síntesis de múltiples etapas convergente automatizada (Fig. 5)

45 **[0090]** Un diagrama de la configuración descrita en el presente documento se muestra en la Figura 5. El dispositivo de flujo continuo modular de la invención comprende un sistema de suministro de reactivos (2), un conjunto de válvula (3), con una media para el control de las velocidades de flujo y presión en forma de una bomba (27), una pluralidad de módulos de flujo continuo (1) (representados en la Fig. 5 como un módulo), un reactor de flujo para el almacenamiento de productos intermedios (5), un módulo de trabajo (7), un módulo detector (6), un colector de producto final (31) y un controlador de sistema (8). El sistema de suministro de reactivo está equipado con 4 recipientes de reactivo (17a, 17b, 17c, 17d) que están conectados al selector de reactivo (9). Los reactivos líquidos o disueltos se extraen con una bomba de jeringa (11) y se cargan en los respectivos bucles de muestra (14a, 14b) de la estación de carga (15). Después de cada carga, las líneas se enjuagan con disolvente desde el recipiente de disolvente (12) para evitar la contaminación. La presión se establece mediante una media para controlar los caudales y la presión (4) en forma de bomba (27). El reactor de flujo para llevar a cabo la reacción se selecciona con la ayuda del conjunto de la válvula. Los reactores de flujo se configuran para proporcionar las condiciones de reacción deseadas, es decir, temperatura, presión, irradiación. Luego, los reactivos se cargan con la ayuda de la estación de carga (15) en el reactor de flujo en el que tiene lugar el primer paso de reacción. Mientras se ejecuta la primera reacción, los reactivos para el segundo paso de reacción se cargan desde el sistema de suministro de reactivo al conjunto de la válvula y desde allí a otro reactor de flujo. Ambas mezclas de reacción se dirigen posteriormente al conjunto de válvula (3) donde se mezclan con reactivos adicionales y luego se envían a otro reactor de flujo para el tercer paso de reacción. Una vez que se completa la reacción, la mezcla se mezcla con reactivos adicionales para varias otras reacciones, o se dirige al módulo de tratamiento (7) en forma de un dispositivo de extracción líquido-líquido, o a un módulo detector (6) en forma de un detector FlowIR en línea. Cuando se completa la síntesis, el producto final se recoge en el colector del producto final (31). La síntesis completa se lleva a cabo de forma automatizada hasta que se obtienen los compuestos deseados, con los rendimientos requeridos. Todos los componentes del dispositivo están controlados por software de control de procesos dedicado desde una computadora (26) que está conectada al módulo detector (6) y al controlador

del sistema (8), en tiempo real debido al controlador del sistema (8).

Ejemplo 2: Síntesis convergente de rufinamida (**28**) utilizando el dispositivo de flujo continuo modular inventivo (Fig. 6)

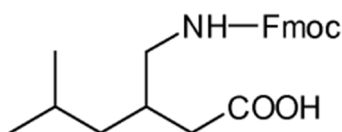
[0091]



[0092] Una solución de 2,6-difluorotolueno (128 mg, 1 mmol) y AIBN (azobisisobutironitrilo, 2 mg) en 1 ml de acetato de etilo y una solución de NBS (N-bromosuccinimida, 178 mg, 1 mmol) en 1 ml de acetato de etilo se preparan y se administran en su recipiente de reactivo respectivo del sistema de suministro de reactivo. El módulo de flujo continuo para calefacción está configurado a 60°C. El acetato de etilo se lava a través del dispositivo. Los reactivos se transfieren del sistema de suministro de reactivo al conjunto de la válvula y luego se mezclan. El conjunto de la válvula está configurado para dirigir los reactivos al módulo de flujo continuo para el calentamiento. Los reactivos mezclados ingresan al módulo de flujo continuo para calentamiento. El conjunto de la válvula está configurado para dirigir la solución cruda de bromuro de difluorobencilo desde el módulo de flujo continuo para calentar hasta el módulo de trabajo para lavar. El módulo de tratamiento final es alimentado por una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de la extracción líquido-líquido, la solución de bromuro de difluorobencilo se dirige nuevamente al conjunto de la válvula, donde se mezcla con 2,6 ml de una solución DMSO preparada de azida de sodio (85 mg, 1,3 mmol) suministrada desde el sistema de suministro de reactivo. El flujo ingresa entonces al módulo para el almacenamiento intermedio del producto. Al mismo tiempo, el propionato de metilo (126 mg, 1,5 mmol) y un 25% en peso. La solución acuosa de amoníaco, que se almacena en el sistema de suministro de reactivo, se mezcla y se somete al módulo de flujo continuo para enfriamiento, que se establece previamente a 0°C. La mezcla reside durante 5 minutos en el módulo de flujo continuo para enfriar antes de volver a dirigirla al conjunto de la válvula, donde se mezcla con el intermedio almacenado. El flujo de reactivos combinados se dirige luego al módulo de flujo continuo con un reactor de lecho empacado que está equipado con vueltas de cobre y que se calienta a 110°C. Después del último paso de reacción, el flujo ingresa nuevamente al conjunto de la válvula y luego se dirige hacia la salida detrás del regulador de contrapresión, donde se recoge el producto rufinamida (**28**).

Ejemplo 3: Síntesis de múltiples etapas de pregabalina protegida con N-Fmoc (**29**) utilizando el dispositivo de flujo continuo modular inventivo (Figura 7)

[0093]



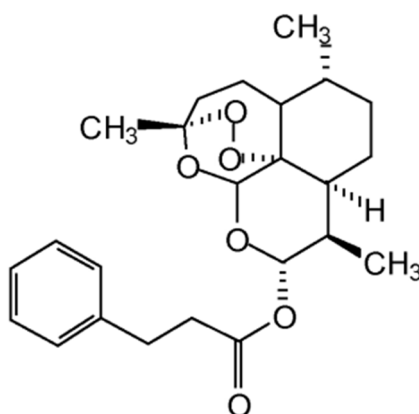
[0094] El compuesto del título pregabalina protegida por N-Fmoc se sintetiza en 7 pasos de fosfonoacetato de trietilo y isopentanol. El dispositivo de flujo continuo modular para esta síntesis de múltiples etapas comprende además de un conjunto de válvula y un sistema de suministro de reactivo, un módulo de flujo continuo para calefacción, un módulo de flujo continuo para enfriamiento, un módulo para almacenamiento de productos intermedios, un módulo de trabajo que consiste en un dispositivo de extracción líquido-líquido capaz de realizar múltiples extracciones, un módulo de flujo continuo para reacciones de gas/líquido y un módulo de flujo continuo que comprende un reactor de lecho empacado. Además, cada salida del módulo de flujo continuo está equipada con un mezclador estático en línea para reducir los problemas de dispersión.

[0095] Una solución de fosfonoacetato de trietilo (224 mg, 1 mmol) en 1 ml de tolueno/MeOH (4:1 v/v), una solución de KOtBu (112 mg, 1 mmol) en 1 ml de tolueno/MeOH y una solución de isopentanol (88 mg, 1 mmol) en 1 ml de tolueno se preparan y se administran en su respectivo recipiente de reactivo del sistema de suministro de reactivo. El sistema de suministro de reactivos contiene también una solución de hipoclorito de sodio (93 mg, 1,25 mmol) y bromuro de potasio (12 mg, 0,1 mmol) en 4 ml de agua. El tolueno se enjuaga a través del dispositivo. Las soluciones de trietilfosfonoacetato y KOtBu se transfieren del sistema de suministro de reactivo al conjunto de la válvula y se combinan. El conjunto de la válvula está configurado para dirigir la mezcla de reacción al módulo para el almacenamiento intermedio del producto donde reside el trietilfosfonatoacetato de potasio durante 30 minutos. Mientras tanto, el módulo de flujo continuo para enfriamiento se ajusta a 0°C y las soluciones que contienen isopentanol y NaOCl se transfieren, mezclan y dirigen a través del conjunto de válvula colocado al módulo de flujo continuo para enfriamiento. La mezcla de reacción reside a 0°C durante 25 min y luego se pasa a través del conjunto de válvula al

módulo de tratamiento final, donde la solución de isovaleraldehído en bruto se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Después de la separación de fases, la solución de isovaleraldehído se dirige nuevamente al conjunto de la válvula, donde se mezcla con la solución almacenada de fosfonacetato de trietil potasio del módulo de flujo continuo para el almacenamiento intermedio del producto. La mezcla de reacción combinada se pasa nuevamente a través del módulo de flujo continuo para el almacenamiento intermedio del producto en 10 minutos y luego se lava con solución de 1 M HCl en el módulo de tratamiento. Una solución de nitrometano (92 mg, 1,5 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (261 mg, 1 mmol) en 1 ml de THF es entregado desde el sistema de suministro de reactivo y unido junto con el 2-hexenoato de etilo. El módulo de flujo continuo para calentar se calienta a 50°C y la mezcla de reacción combinada se dirige al módulo de flujo continuo para calentar donde reside durante 60 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción cruda se pasa a través del conjunto de la válvula al módulo de tratamiento, donde se lava con solución de 1 M HCl. Después de la separación de fases, la mezcla se combina con una solución de hidróxido de litio (36 mg, 1,5 mmol) en 1 ml de agua y nuevamente se dirige al módulo de flujo continuo para el calentamiento, que todavía se ajusta a 50°C . Los reactivos combinados residen allí durante 60 minutos y luego se lavan con solución de 1 M HCl en el módulo de trabajo. La fase acuosa se extrae con tolueno. El extracto de tolueno se combina con el flujo de reactivos lavados y luego se pasa a través del conjunto de la válvula al módulo de flujo continuo para reacciones de gas-líquido que consiste en un reactor de tubo en tubo. El reactor tubo en tubo está saturado con gas hidrógeno. Al pasar la mezcla a través del reactor de tubo en tubo, la corriente de ácido nitrocarboxílico se satura con hidrógeno. La solución saturada de hidrógeno del ácido nitrocarboxílico se dirige luego al módulo de flujo continuo con un reactor de lecho empacado equipado con columnas de Pd/C. La solución de pregabalina se mezcla luego con una solución de Fmoc-Cl (259 mg, 1 mmol) y N-metilmorfolina (101 mg, 1 mmol) en 2 ml de THF proporcionado por el sistema de suministro de reactivo en el conjunto de la válvula. Posteriormente, la mezcla de reacción se pasa a través del módulo para el almacenamiento de producto intermedio durante 20 minutos antes de lavar con solución acuosa saturada de NaHCO_3 en el módulo de tratamiento final. Finalmente, la pregabalina protegida con N-Fmoc (29) se recoge en la salida del dispositivo detrás del regulador de contrapresión.

Ejemplo 4: Síntesis convergente de derivado de artemisinina (**30**) usando el dispositivo de flujo continuo modular de la invención (Fig. 8)

[0096]



[0097] Una solución de ácido dihidroartemisinínico (236 mg, 1 mmol), TFA (57 mg, 0,5 mmol) y dicianoantraceno (1,2 mg, 0,005 mmol) en 2 ml de tolueno se prepara y es entregado en el contenedor de reactivo respectivo del sistema de suministro de reactivo. Además, soluciones de ácido fenilpropiónico (150 mg, 1 mmol) en 1 ml de THF, EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 155 mg, 1 mmol) en 1 ml de THF y N-hidroxisuccinimida (115 mg, 1 mmol) en 1 ml de THF se preparan y almacenan en sus respectivos recipientes de reactivos del sistema de suministro de reactivos. Estas soluciones (ácido fenilpropiónico, EDC y NHS) se extraen consecutivamente del sistema de suministro de reactivos y se mezclan entre sí. Esta mezcla de reacción se pasa a través del módulo para el almacenamiento intermedio del producto durante 30 minutos. Mientras tanto, el módulo de flujo continuo para reacciones gas-líquido que consiste en un reactor de tubo en tubo está saturado con oxígeno y el conjunto de la válvula está configurado para dirigir la solución de ácido dihidroartemisinínico inyectada desde el sistema de suministro de reactivo al reactor tubo en tubo. La solución de ácido dihidroartemisinínico se satura con oxígeno y luego se pasa a través del conjunto de la válvula al módulo de flujo continuo para fotorreacciones, que consiste en un tubo FEP que rodea un módulo LED y un enfriador eléctrico. El reactor se enfría a -20°C antes de que la solución de ácido dihidroartemisinínico saturado de oxígeno se presente e irradie durante 3 minutos. Luego, la mezcla de reacción se dirige al módulo para el almacenamiento intermedio del producto, donde permanece durante 8 minutos a temperatura ambiente. El exceso de oxígeno se elimina haciendo pasar nuevamente la solución de artemisinina cruda a través del módulo de flujo continuo para reacciones de gas-líquido que se ajusta a presión reducida. Luego se agrega 0,27 mL de etanol a la solución de artemisinina en el conjunto de la válvula antes de que se dirija al módulo de flujo continuo con un reactor de lecho empacado. El reactor de lecho empacado está equipado con una columna que está llena con una mezcla de 650 mg de Celite, 650 mg de Li_2CO_3 , 650 mg de NaBH_4 y 520 mg de LiCl. La mezcla de reacción se pasa a través de la

columna a un caudal de 0,2 ml/min y luego se lava con agua en el módulo de tratamiento. La solución de dihidroartemisinina lavada se combina y se mezcla con la solución de éster activo de ácido fenilpropiónico almacenado, así como con NEt_3 (0,1 ml, 0,73 mmol) y se pasa al módulo para el almacenamiento intermedio del producto donde reside durante 25 minutos. La solución de reacción cruda se lava luego en el módulo de trabajo con solución de 1 M HCl y la fase orgánica que contiene el producto final se recoge en la salida del dispositivo de flujo continuo modular detrás del regulador de contrapresión.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de flujo continuo modular para síntesis de múltiples etapas, que comprende:

- 5 a) una pluralidad de módulos de flujo continuo (1);
 b) un sistema de suministro de reactivo (2);
 c) un conjunto de válvula (3);
 d) medios para controlar los caudales y/o la presión (4);

10 en donde cada módulo de flujo continuo (1) está conectado al conjunto de válvula (3) por al menos una entrada y por al menos una salida; y
 en donde el sistema de suministro de reactivo (2) está conectado al conjunto de válvula (3).

15 2. El dispositivo de flujo continuo modular según la reivindicación 1, en el que los módulos de flujo continuo (1) comprenden además al menos un reactor de flujo para el almacenamiento intermedio de productos (5).

20 3. El dispositivo de flujo continuo modular según la reivindicación 1, en el que los módulos de flujo continuo (1) comprenden al menos un reactor de flujo para calentamiento, al menos un reactor de flujo para enfriamiento, al menos un reactor de flujo para reacciones fotoquímicas, al menos un reactor de flujo para irradiación de microondas, al menos un reactor de flujo para reacciones electroquímicas, al menos un reactor de flujo que es un reactor de tubo en tubo, y al menos un reactor de flujo que es un reactor de lecho empaquetado.

25 4. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los módulos de flujo continuo (1) están en una disposición paralela.

 5. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los módulos de flujo continuo (1) solo están conectados entre sí a través del conjunto de válvula (3).

30 6. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sistema de suministro de reactivo (2) está conectado al conjunto de válvula (3) por una o más entradas y puede conectarse a al menos un módulo de flujo continuo (1) por una o más entradas.

35 7. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cualquiera de los módulos de flujo continuo (1) no está conectado directamente a ningún otro módulo de flujo continuo.

 8. El dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el al menos un reactor de flujo para el almacenamiento de producto intermedio (5) almacena el producto intermedio (21) en condiciones de flujo en un circuito cerrado.

40 9. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que los medios para controlar los caudales y/o la presión (4) están adaptados para usar un caudal y/o una presión diferentes en cada módulo de flujo continuo (1)

45 10. El dispositivo de flujo continuo modular de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 que comprende además al menos un módulo de trabajo (7).

 11. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el conjunto de válvula (3) consta de al menos una válvula de interruptor multipuerto equipada con un mezclador y/o un divisor.

50 12. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el sistema de suministro de reactivo (2) está conectado a un puerto de entrada del conjunto de válvula (3) a través de un circuito de inyección (13) o a través de una estación de carga (15).

55 13. El dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además mezcladores instalados en la salida de cada módulo de flujo continuo (1) para reducir los efectos de dispersión.

60 14. Dispositivo de flujo continuo modular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además al menos un detector (6) para controlar el progreso de la reacción, en el que el al menos un detector tiene una entrada y una salida que están conectadas al conjunto de válvula (3) sobre dos conexiones de fluido diferentes.

65

Figura 1 – Estado de la técnica

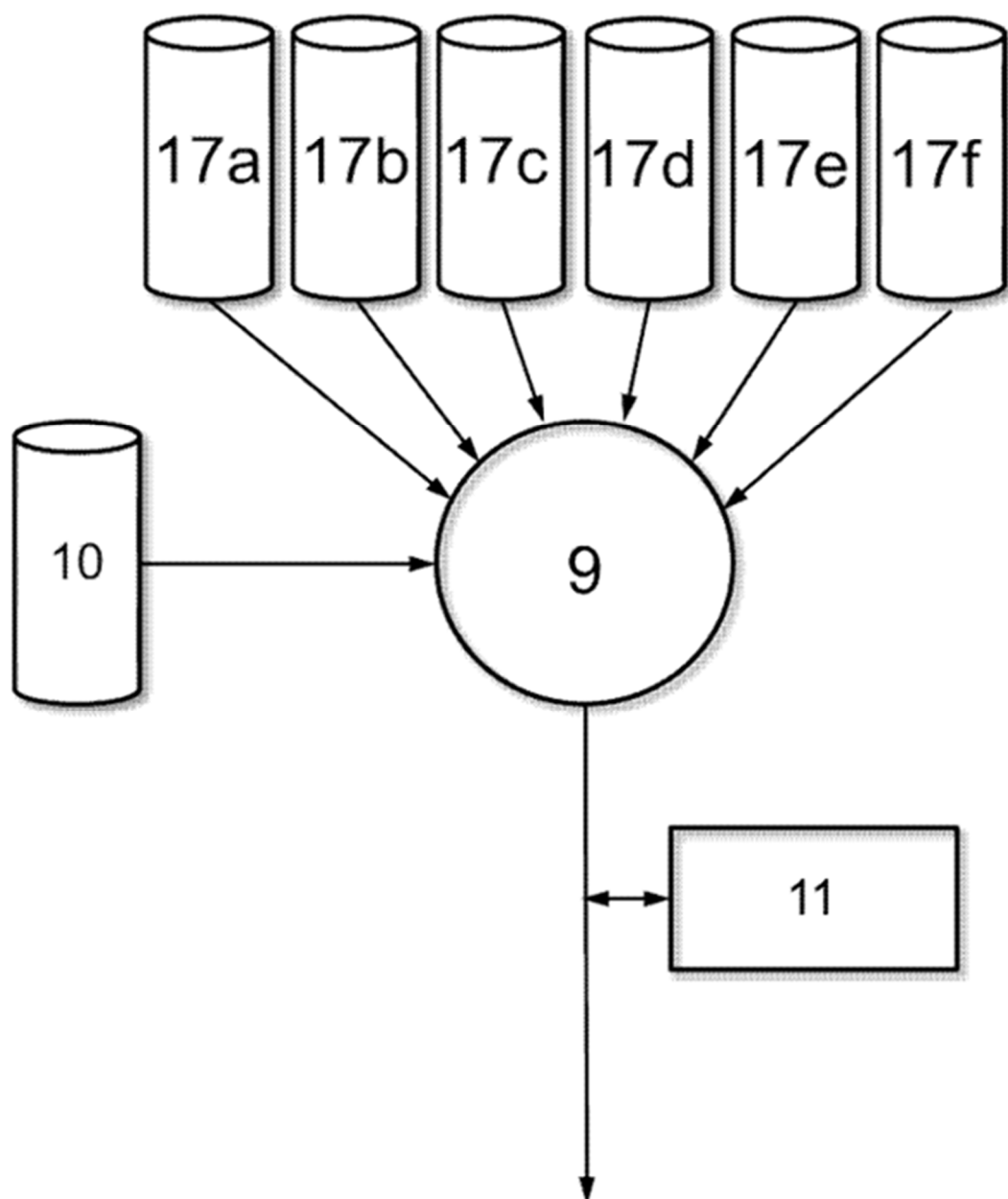


Figura 2

a)

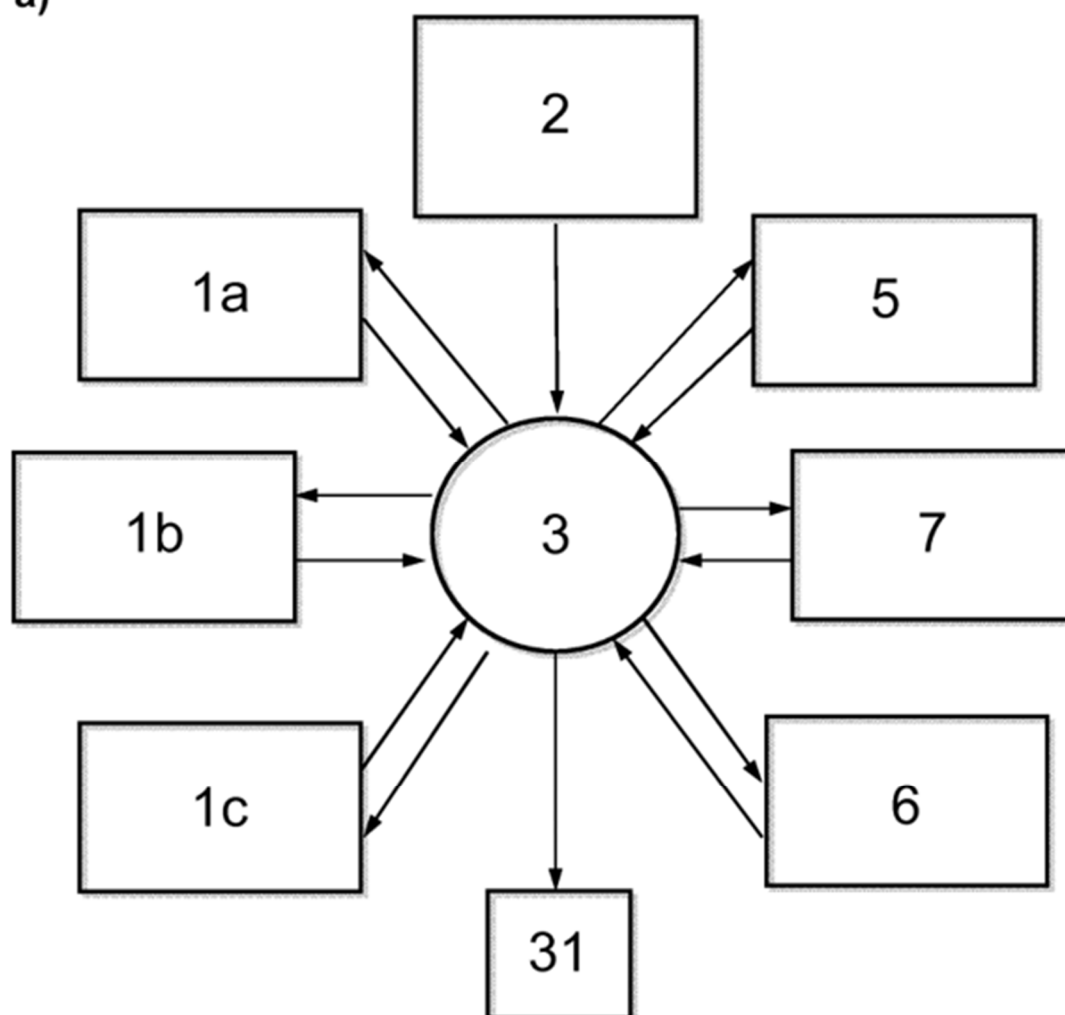


Figura 2

b)

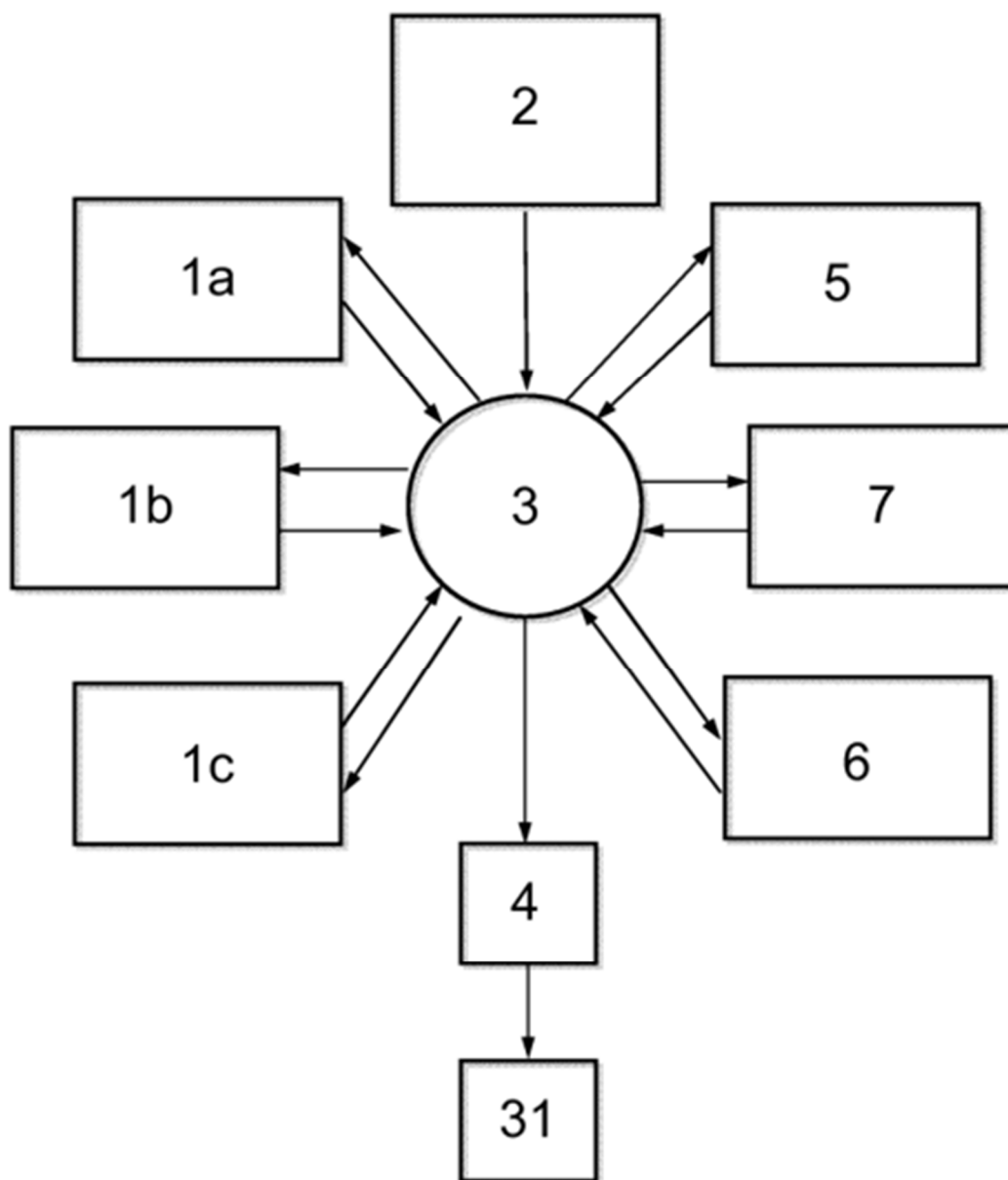


Figura 3

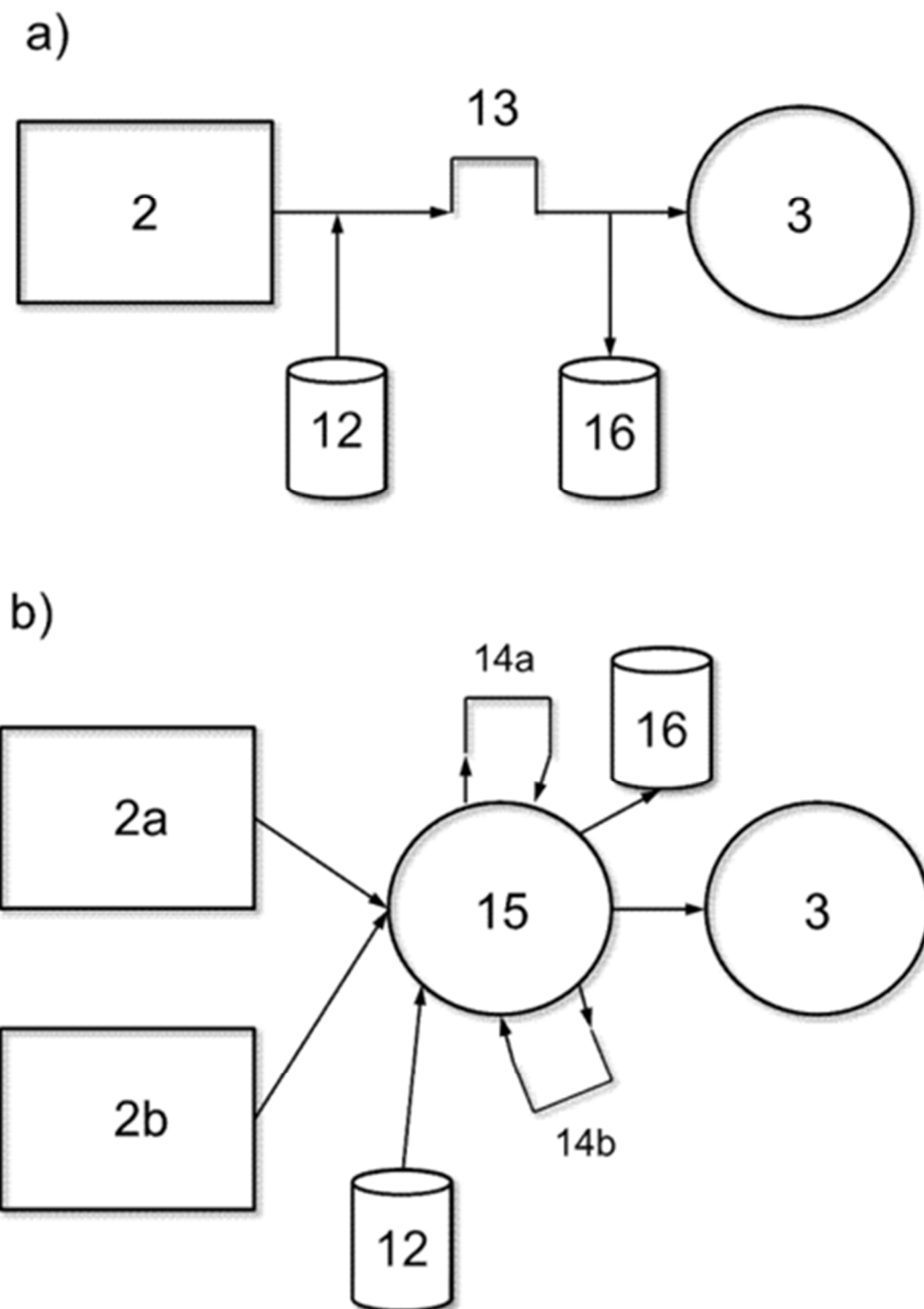


Figura 4

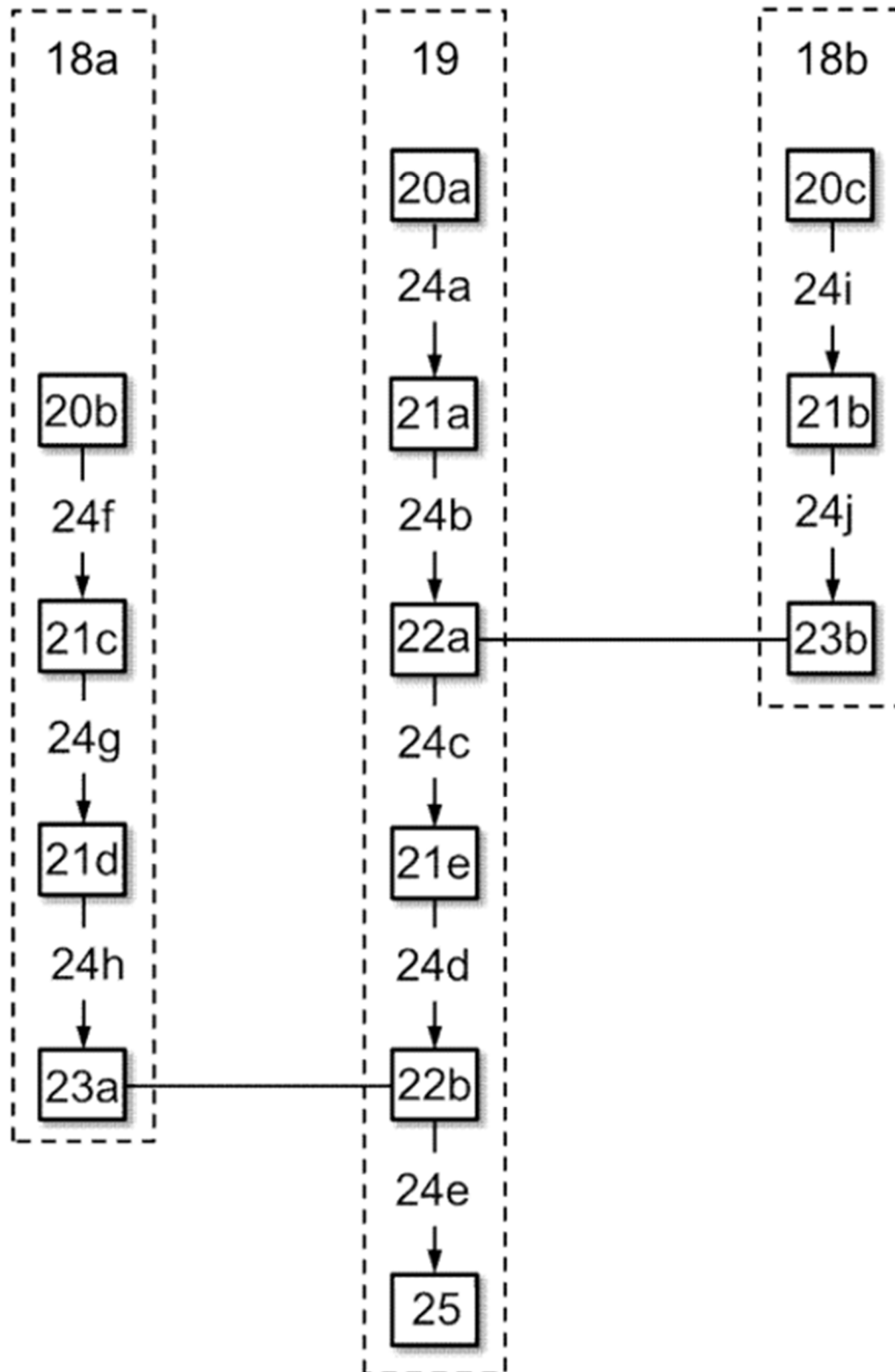


Figura 5

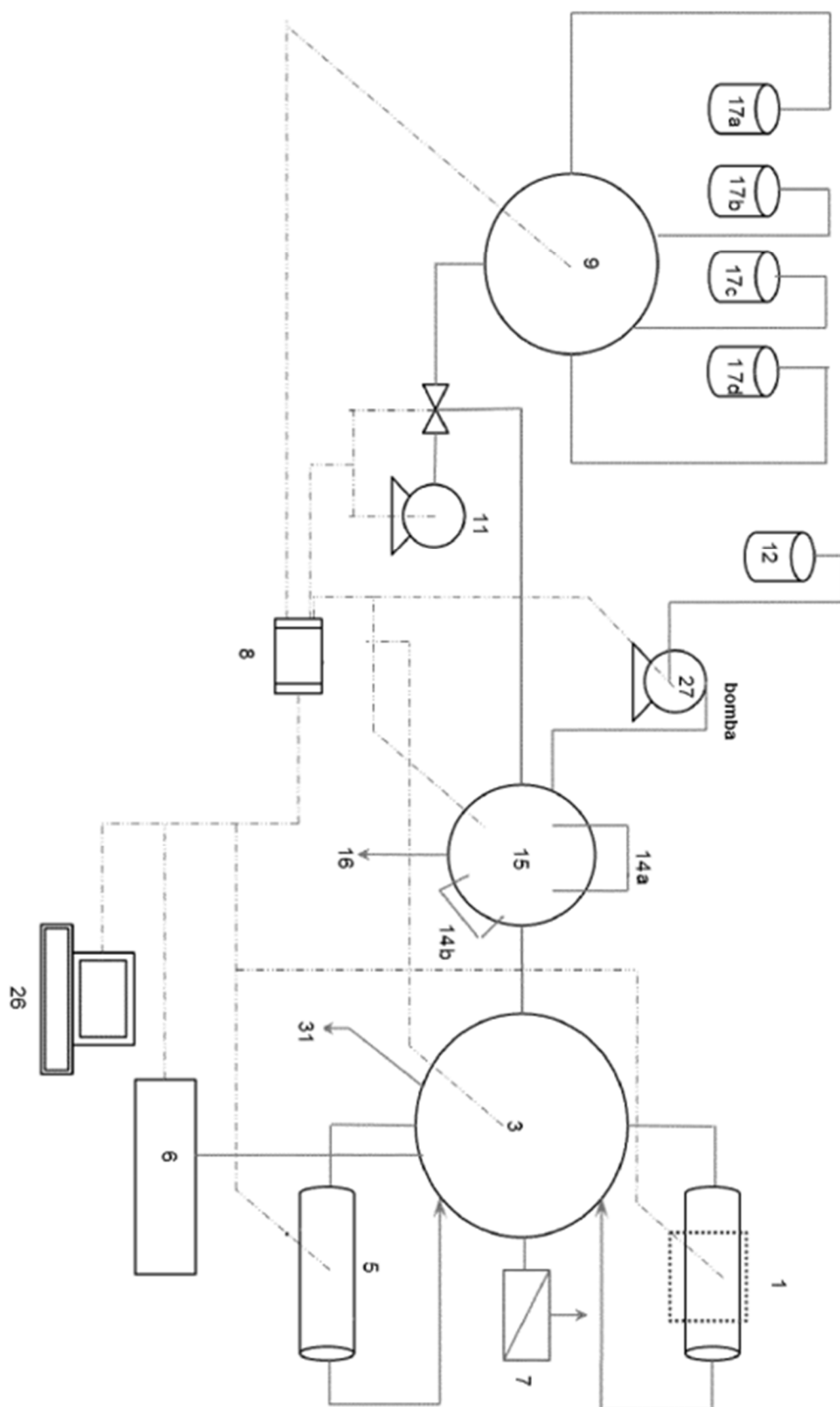


Figura 6

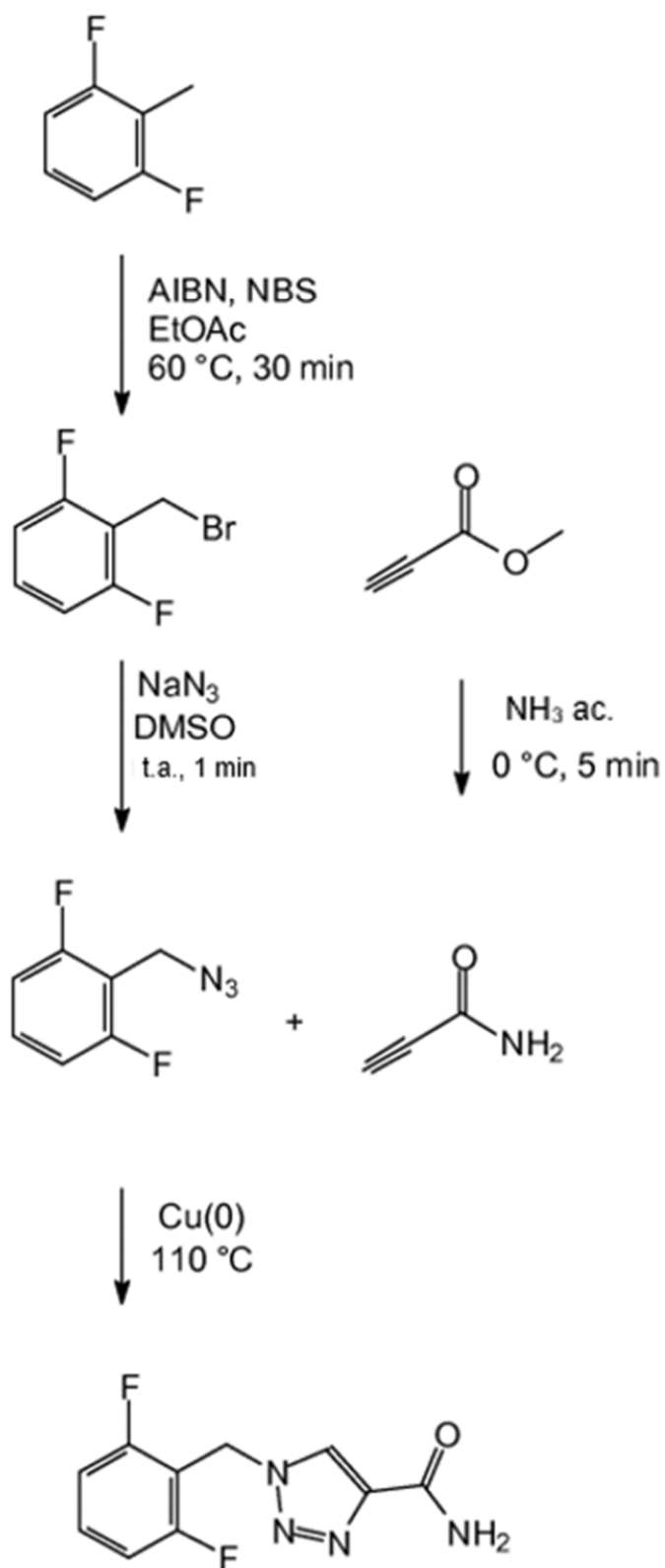


Figura 7

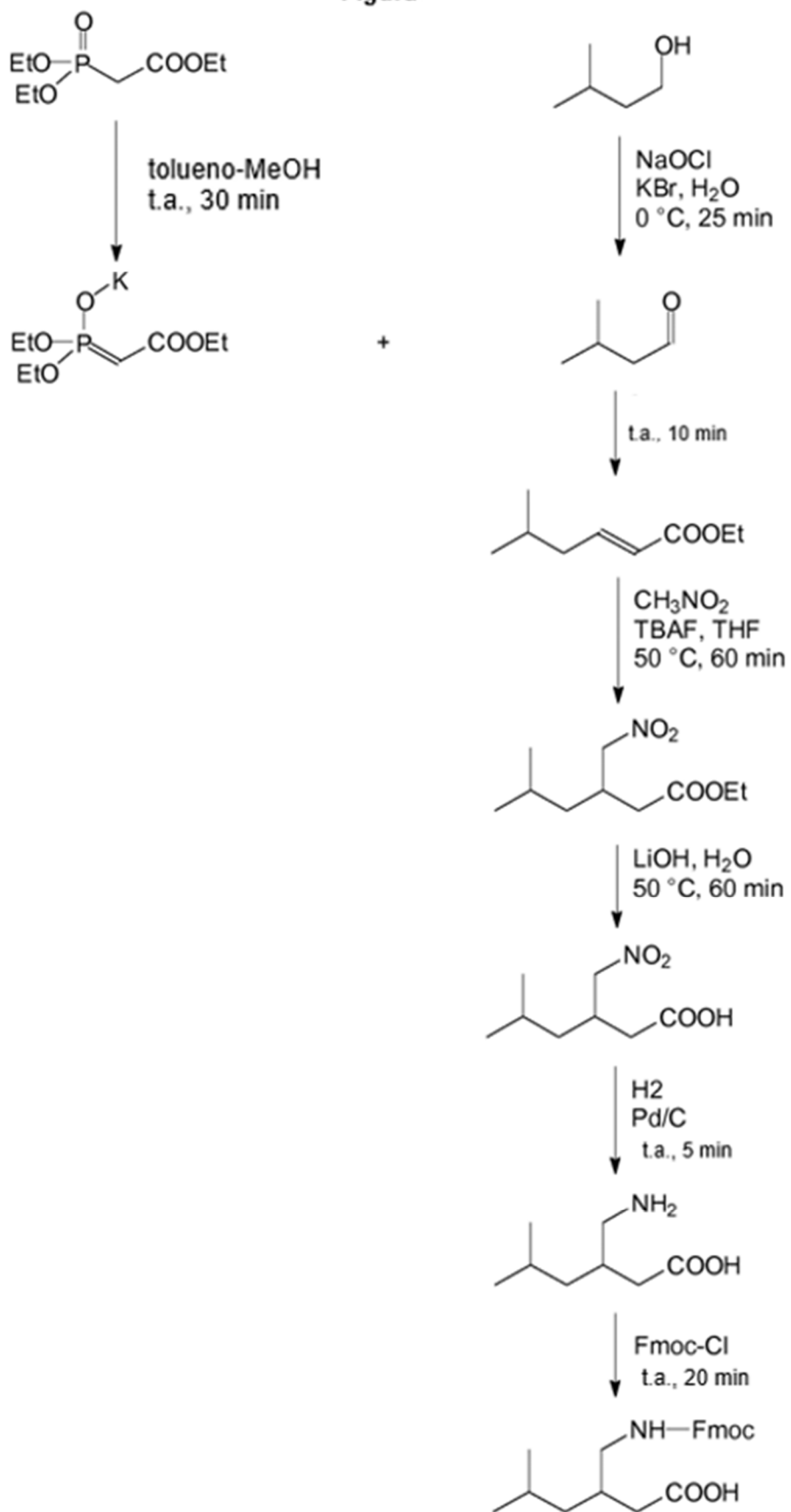


Figura 8

