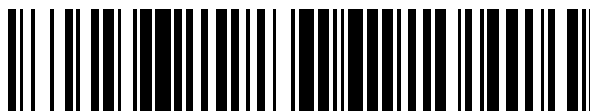


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 778**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2015 PCT/US2015/064770**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16100043**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2015 E 15870720 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3233869**

54 Título: **Aparato y proceso de flujo continuo para la producción de derivados de ácido borónico**

30 Prioridad:

19.12.2014 US 201462094886 P

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

21.05.2020

73 Titular/es:

**REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
300 TriState International, Suite 272
Lincolnshire, IL, US**

72 Inventor/es:

**FELFER, ULFRIED;
STUECKLER, CLEMENS;
STEINHOFER, STEFAN;
PELZ, ANDREAS;
HANACEK, MARCUS;
PABST, THOMAS, HEINRICH;
WINKLER, GEORG;
POECHLAUER, PETER;
RITZEN, BAS y
GOLDBACH, MICHEL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 761 778 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).

sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; cada R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} y R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido-COOH, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y cada R^{4a} y R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -H, -OH, -alcoxilo opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

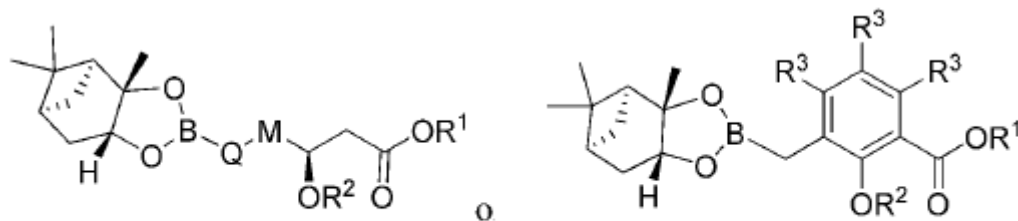
el proceso comprende:

proporcionar un primer flujo continuo de alquil litio;

proporcionar un flujo continuo de diclorometano;

combinar el primer flujo continuo de alquil litio y el flujo continuo de diclorometano en una entrada de un primer conducto de flujo continuo para proporcionar un flujo continuo de un primer intermedio de reacción en una salida del primer conducto de flujo continuo;

proporcionar un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);



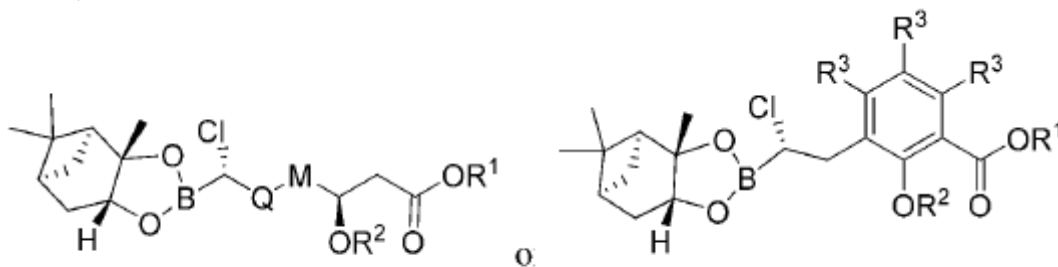
(IIa)

(IIb)

combinar el flujo continuo del primer intermedio de reacción y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en una entrada del segundo conducto de flujo continuo para proporcionar un segundo intermedio de reacción en una salida del segundo conducto de flujo continuo; y

recolectar el segundo intermedio de reacción en la salida del segundo conducto de flujo continuo y tratar con un ácido de Lewis para proporcionar el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib).

Algunas realizaciones divulgadas en este documento incluyen un aparato para la producción de un compuesto de la Fórmula Ia o Ib,



(Ia)

(Ib)

en la que:

Q es -(CH₂)_n;

M es -CH₂- o -CH=CH-;

n es 1 o 2;

R¹ es un grupo de protección carboxilo;

R² es un grupo de protección hidroxilo; o

R¹ y R² junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, -CF₃, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, ciano, alcoxi C₁-C₆alquilo (C₁-C₆), arilo C₆-C₁₀, sulfhidrilo (mercapto), y -(CH₂)_m-Y'-(CH₂)_pM'; m y p son independientemente 0 a 3;

5 Y' se selecciona del grupo que consiste de -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^{4a}R^{5a}-, y -NR^{1a}-;

M' se selecciona del grupo que consiste de -C(O)NR^{1a}R^{2a}-, -C(O)NR^{1a}OR^{3a}-, -NR^{1a}C(O)R^{4a}-, -NR^{1a}C(O)NR^{2a}R^{1b}-, -NR^{1a}C(O)OR^{3a}-, -NR^{1a}S(O)₂R^{3a}-, -NR^{1a}S(O), NR^{2a}R^{1b}-, -C(=NR^{1a})R^{4a}-, -C(=NR^{1a})NR^{2a}R^{1b}-, -NR^{1a}CR^{4a}(=NR^{2a}); -NR^{1a}C(=NR^{2a})NR^{1b}R^{2b}; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; y heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a};

15 cada R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} y R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

20 R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido-COOH, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y cada R^{4a} y R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -H, -OH, -alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

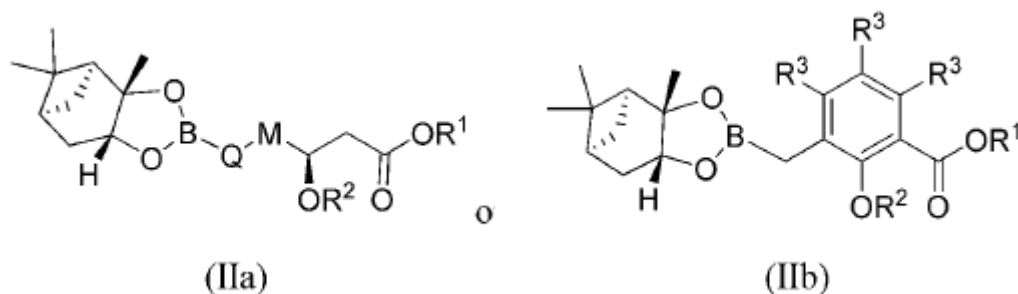
25 el aparato comprende:

30 un primer recipiente que tiene una salida y que comprende alquil litio;

un segundo recipiente que tiene una salida y que comprende diclorometano;

35 un primer conducto de flujo continuo que comprende una entrada y una salida, en el que la entrada del primer conducto de flujo continuo se acopla de forma fluida a la salida del primer recipiente y la salida del segundo recipiente;

un tercer recipiente que tiene una salida y que comprende un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);



40 un segundo conducto continuo que comprende una entrada y una salida, en el que la entrada del segundo conducto continuo se acopla de forma fluida a la salida del primer conducto de flujo continuo y la salida del tercer recipiente;

un cuarto recipiente que tiene una entrada acoplada de forma fluida a la salida del segundo conducto de flujo continuo y que comprende un ácido de Lewis.

45 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un esquema no limitante del aparato de flujo continuo.

La Figura 2 es un esquema del proceso de flujo continuo utilizado en el Ejemplo 1.

Las Figuras 3A y 3B muestran las trazas de HPLC de los experimentos 2.2 y 3.2 enumerados en la Tabla 1:

50 La Figura 3A muestra las trazas de HPLC de la mezcla de reacción recogida del experimento 2.2;

La Figura 3B muestra las trazas de HPLC de la mezcla de reacción recolectada de los experimentos 3.2.

La Figura 4 muestra la traza de HPLC de la mezcla de reacción después de la adición de la segunda porción de LiCH₂Cl en el Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra la traza de HPLC de la reacción de Matteson sin adición de ZnCl₂.

La Figura 6 muestra un egreso del aparato de proceso de flujo continuo utilizado en el Ejemplo 4.

55 La Figura 7 muestra la HPLC de la reacción de Matteson en el Ejemplo 2.

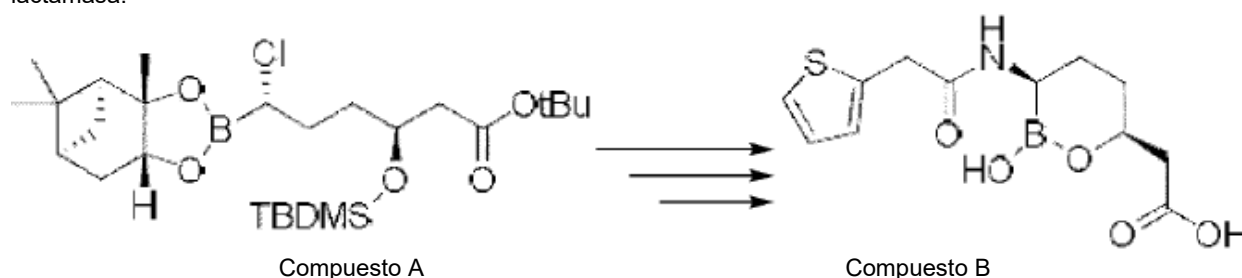
La Figura 8 muestra la traza de HPLC de la reacción de Matteson en el Ejemplo 2 utilizando soluciones madre frescas.

La Figura 9 es un esquema del proceso de flujo continuo utilizado en el Ejemplo 7.

5 Descripción detallada de la realización preferida

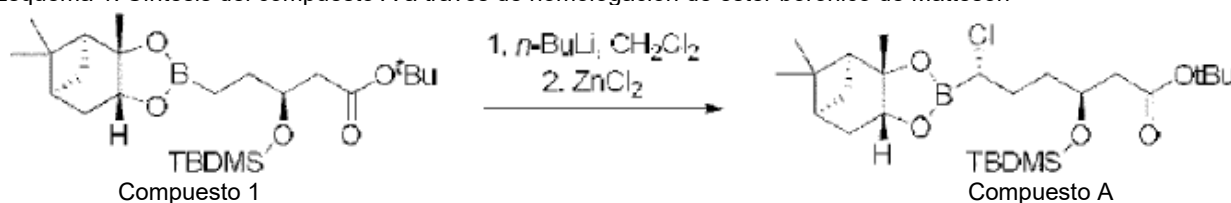
La tecnología divulgada se refiere a un proceso de flujo continuo para la producción de derivados de ácido borónico. Usando un aparato de reacción tubular de acero inoxidable, el proceso permite la producción de derivados de ácido borónico tales como el compuesto descrito en este documento con un alto rendimiento y alta selectividad. En algunas realizaciones, el proceso opera bajo condiciones criogénicas; sin embargo, se pueden evitar temperaturas de reacción por debajo de -90°C utilizadas para la producción por tandas. En algunas realizaciones, se pueden utilizar temperaturas de -80°C a -65°C para proporcionar un proceso más fácilmente escalable con mejor reproducibilidad y mayor rendimiento. Este proceso de flujo continuo se puede utilizar en la producción a gran escala.

El compuesto de éster borónico quiral A es un intermedio en la síntesis del Compuesto B, un inhibidor de la β -lactamasa.



El proceso en tandas existente para la síntesis del Compuesto A implica una homologación de éster borónico de Matteson del compuesto 1 (esquema 1). La labilidad de las especies litiadas involucradas requiere que esta reacción se realice bajo condiciones criogénicas (-95°C), lo cual es un desafío desde el punto de vista de la escalabilidad.

25 Esquema 1. Síntesis del compuesto A a través de homologación de éster borónico de Matteson



Adicionalmente, en un proceso por tandas, todas las operaciones se realizan en etapas sucesivas utilizando uno o más reactores, y el aumento de la escala de producción en una producción por tandas a menudo da como resultado un rendimiento más bajo, un mayor nivel de impurezas y una reproducibilidad pobre y selectividad para estereoisómeros. Adicionalmente, los grandes volúmenes de reactores también pueden corresponder al aumento de las inversiones de capital.

En un proceso continuo, se utilizan conductos de flujo continuo separados para cada etapa de la reacción, y la mezcla de reacción fluye de una operación a la siguiente dentro de la línea de producción. Las operaciones se realizan de forma continua y algunos de los parámetros de reacción, tales como la tasa de flujo, la relación molar y las temperaturas de reacción, se pueden ajustar fácil y rápidamente con base en una monitorización concurrente del producto de reacción. En consecuencia, un proceso de producción continuo requiere volúmenes de equipo mucho más pequeños para lograr la misma capacidad de producción. Adicionalmente, una operación continua ayuda a garantizar la calidad del producto. Más aún, un proceso de flujo continuo puede ser preferible sobre un proceso por tandas tradicional, ya que mitigaría los riesgos que se asocian con las reacciones de descomposición potencialmente peligrosas de la sal de litio de diclorometano. Adicionalmente, los tiempos de residencia más cortos en la configuración de flujo continuo pueden permitir la operación a temperaturas más altas.

Un proceso de flujo continuo y el aparato para realizar el proceso de flujo continuo son a menudo complicados de diseñar y altamente específicos para los tipos de producto de reacción y tasa de producción. El proceso de flujo continuo descrito en este documento, al utilizar un proceso de flujo continuo para producir una reacción intermedia y realizar la última etapa de interrupción en un recipiente de flujo no continuo, ha demostrado una gran reproducibilidad y alto rendimiento en comparación con los otros tipos de procesos de flujo continuo que implica realizar la última etapa de interrupción dentro de un conducto de flujo continuo. Adicionalmente, el proceso de flujo continuo descrito en este documento ha permitido la producción exitosa del compuesto de fórmula I, particularmente el compuesto A, en una escala de más de 880 kg con un rendimiento promedio de más del 90%.

Definiciones

5 El término "sustancialmente libre de agua" como se utiliza en el presente documento significa que un producto se ha secado utilizando técnicas estándar conocidas en la materia y el producto contiene menos del 0.5% de agua. En algunas realizaciones, "sustancialmente libre de agua" significa que el producto contiene menos del 0.1% de agua o nada de agua.

10 El término "conducto de flujo continuo" como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier tubería, tubo, canal, placa canalizada o cualquier otro recipiente de forma adecuada para transportar fluidos en un proceso de flujo continuo.

15 El término "tiempo de residencia", como se utiliza en el presente documento, se refiere al tiempo requerido para que la mezcla de reacción o solución madre fluya desde la entrada hasta la salida de un conducto de flujo continuo.

20 El término "acoplado térmicamente" como se utiliza en el presente documento se refiere a un acoplamiento directo o indirecto entre dos objetos de manera que facilita la transferencia de calor entre los dos objetos. Por ejemplo, cuando un recipiente o conducto de flujo continuo está acoplado térmicamente a un baño de enfriamiento, el recipiente o conducto de flujo continuo puede sumergirse en el baño de enfriamiento para alcanzar la temperatura deseada.

25 El término "acoplado fluidamente" como se utiliza en el presente documento significa que un primer componente está en comunicación fluida con otro componente. Dicha comunicación fluida se puede lograr mediante la conexión directa o indirecta a través de válvulas, tuberías, transportadores, bombas, conductos y cualquier otro conector adecuado conocido por los expertos en la materia.

30 Como se utiliza en el presente documento, "C_a a C_b" o "C_{a-b}" en el que "a" y "b" son números enteros se refieren al número de átomos de carbono en el grupo especificado. Es decir, el grupo puede contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. De esta manera, por ejemplo, un grupo "alquilo C₁ a C₄" o "alquilo C₁₋₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂H-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-.

35 El término "halógeno" o "halo", como se utiliza en el presente documento, significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo, se prefiere flúor y cloro.

40 Como se utiliza en este documento, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que está completamente saturada (es decir, no contiene enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (cada vez que aparece en este documento, un rango numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada entero en el rango dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta y que incluye 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquilo" en el que no se designa rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño mediano que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede designar como "alquilo C₁₋₄" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquilo C₁₋₄" indica que existen uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, y similares.

50 Como se utiliza en este documento, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en la que R es un alquilo como se definió anteriormente, tal como "alcoxi C₁₋₉", que incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y tert-butoxi, y similares.

55 Como se utiliza en este documento, "alquiltio" se refiere a la fórmula -SR en la que R es un alquilo como se definió anteriormente, tal como "alquiltio C₁₋₉" y similares, que incluyen, pero no se limitan a metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, tert-butilmercapto, y similares.

60 Como se utiliza en este documento, "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles. El grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquenilo" en el que no se designa rango numérico. El grupo alquenilo también puede ser un alquenilo de tamaño mediano que tiene 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenilo también podría ser un alquenilo inferior que tiene 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenilo de los compuestos se puede designar como "alquenilo C₂₋₄" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquenilo C₂₋₄" indica que existen dos a cuatro átomos de carbono en la cadena alquenilo, es decir, la cadena alquenilo se selecciona del

grupo que consiste de etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, buten-4-ilo, 1-metilpropen-1-ilo, 2-metil-propen-1-ilo, 1-etil-eten-1-ilo, 2-metil-propen-3-ilo, buta-1,3-dienilo, buta-1,2-dienilo, y buta-1,2-dien-4-ilo. Los grupos alqueno típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo, y similares.

5 Como se utiliza en este documento, "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triple. El grupo alquino puede tener 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "alquino" en el que no se designa rango numérico. El grupo alquino también puede ser un alquino de tamaño mediano que tiene 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquino también podría ser un alquino inferior que tiene 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquino de los compuestos se puede designar como "alquino C₂₋₄" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquino C₂₋₄" indica que existen dos a cuatro átomos de carbono en la cadena alquino, es decir, la cadena alquino se selecciona del grupo que consiste de etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-3-ilo, butin-4-ilo, y 2-butinilo. Grupos alquino típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y hexinilo, y similares.

15 Como se utiliza en este documento, "heteroalquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye, pero no se limita a, nitrógeno, oxígeno y azufre, en la estructura principal de la cadena. El grupo heteroalquino puede tener 1 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "heteroalquino" en el que no se designa rango numérico. El grupo heteroalquino también puede ser un heteroalquino de tamaño mediano que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo heteroalquino también podría ser un heteroalquino inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo heteroalquino de los compuestos se puede designar como "heteroalquino C₁₋₄" o designaciones similares. El grupo heteroalquino puede contener uno o más heteroátomos. Solo a modo de ejemplo, "heteroalquino C₁₋₄" indica que existen uno a cuatro átomos de carbono en la cadena heteroalquino y adicionalmente uno o más heteroátomos en la estructura principal de la cadena.

25 El término "aromático" se refiere a un anillo o sistema de anillos que tiene un sistema de electrones pi conjugado e incluye grupos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) y heterocíclicos (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (es decir, anillos que comparten pares de átomos adyacentes) siempre que todo el sistema de anillos sea aromático.

30 Como se utiliza en el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos aromático (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos de carbono adyacentes) que contiene solo carbono en la estructura principal del anillo. Cuando el arilo es un sistema de anillos, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo arilo puede tener 6 a 18 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "arilo" en el que no se designa rango numérico. En algunas realizaciones, el grupo arilo tiene 6 a 10 átomos de carbono. El grupo arilo se puede designar como "arilo C₆₋₁₀", "arilo C₆ o C₁₀", o designaciones similares. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, azuleno, y antraceno.

35 Como se utiliza en este documento, "ariloxi" y "arilitio" se refiere a RO- y RS-, en los que R es un arilo como se definió anteriormente, tal como "ariloxi C₆₋₁₀" o "arilitio C₆₋₁₀" y similares, que incluyen, pero no se limitan a, feniloxi.

40 Un "aralquino" o "arilalquino" es un grupo arilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alqueno, tal como "aralquino C₇₋₁₄" y similares, que incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y naftilalquino. En algunos casos, el grupo alqueno es un grupo alqueno inferior (es decir, un grupo alqueno C₁₋₄).

45 Como se utiliza en este documento, "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático o sistema de anillos (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos adyacentes) que contiene(n) uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye, pero no se limita a, nitrógeno, oxígeno y azufre, en la estructura principal del anillo. Cuando el heteroarilo es un sistema de anillos, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo heteroarilo puede tener 5-18 miembros en el anillo (es decir, el número de átomos que constituyen la estructura principal del anillo, que incluye átomos de carbono y heteroátomos), aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "heteroarilo" en el que no se designa rango numérico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 5 a 10 miembros en el anillo o 5 a 7 miembros en el anillo. El grupo heteroarilo se puede designar como "heteroarilo de 5 a 7 miembros", "heteroarilo de 5 a 10 miembros", o designaciones similares. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, ftalazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoindolilo, y benzotienilo.

50 Un "heteroaralquino" o "heteroarilalquino" es un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alqueno. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquino, piridilalquino, isoxazolilalquino, e imidazolilalquino. En algunos casos, el grupo alqueno es un grupo alqueno inferior (es decir, un grupo alqueno C₁₋₄).

55 Como se utiliza en este documento, "carbociclilo" significa un anillo cíclico no aromático o sistema de anillos que contiene solo átomos de carbono en la estructura principal del sistema de anillos. Cuando el carbociclilo es un

sistema de anillos, dos o más anillos se pueden unir juntos de manera fusionada, puentada o conectada por espiro. Los carbociclos pueden tener cualquier grado de saturación dado que al menos un anillo en un sistema de anillos no es aromático. Por lo tanto, los carbociclos incluyen cicloalquilos, cicloalquenos, y cicloalquinos. El grupo carbociclo puede tener 3 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "carbociclo" en el que no se designa rango numérico. El grupo carbociclo también puede ser un carbociclo de tamaño medio que tiene 3 a 10 átomos de carbono. El grupo carbociclo también podría ser un carbociclo que tiene 3 a 6 átomos de carbono. El grupo carbociclo se puede designar como "carbociclo C₃₋₆" o designaciones similares. Ejemplos de anillos de carbociclo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-indeno, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo, y espiro[4.4]nonanilo.

Un "(carbociclo)alquilo" es un grupo carbociclo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alqueno, tal como "C₄₋₁₀ (carbociclo)alquilo" y similares, que incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilisopropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo, y similares. En algunos casos, el grupo alqueno es un grupo alqueno inferior.

Como se utiliza en este documento, "cicloalquilo" significa un anillo carbociclo completamente saturado o sistema de anillos. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Como se utiliza en este documento, "cicloalqueno" significa un anillo carbociclo o sistema de anillos que tiene al menos un enlace doble, en el que ningún anillo en el sistema de anillos es aromático. Un ejemplo es ciclohexenilo.

Como se utiliza en este documento, "heterociclo" significa un anillo cíclico no aromático o sistema de anillos que contiene al menos un heteroátomo en la estructura principal del anillo. Los heterociclos se pueden unir juntos en una forma fusionada, puentada o conectada por espiro. Los heterociclos pueden tener cualquier grado de saturación dado que al menos un anillo en el sistema de anillos no es aromático. El (los) heteroátomo(s) puede(n) estar presente(s) en ya sea un anillo no aromático o aromático en el sistema de anillos. El grupo heterociclo puede tener 3 a 20 miembros en el anillo (es decir, el número de átomos que constituyen la estructura principal del anillo, que incluye átomos de carbono y heteroátomos), aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término "heterociclo" en el que no se designa rango numérico. El grupo heterociclo también puede ser un heterociclo de tamaño mediano que tiene 3 a 10 miembros en el anillo. El grupo heterociclo también podría ser un heterociclo que tiene 3 a 6 miembros en el anillo. El grupo heterociclo se puede designar como "heterociclo de 3 a 6 miembros" o designaciones similares. En los heterociclos monocíclicos preferidos de seis miembros, los heteroátomos se seleccionan de uno hasta tres de O, N o S, y en los heterociclos monocíclicos de cinco miembros preferidos, los heteroátomos se seleccionan de uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N, o S. Ejemplos de anillos heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxepanilo, tiepanilo, piperidinilo, piperazinilo, dioxopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolidionilo, 4-piperidionilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 1,3-dioxinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatianilo, 1,4-oxatiinilo, 1,4-oxatianilo, 2H-1,2-oxazinilo, trioxanilo, hexahidro-1,3,5-triazinilo, 1,3-dioxolilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolilo, 1,3-ditiolanilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, 1,3-oxatiolanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, tiamorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo, y tetrahidroquinolina.

A "(heterociclo)alquilo" es un grupo heterociclo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alqueno. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, imidazolinilmetilo e indoliniletilo.

Como se utiliza en este documento, "acilo" se refiere a -C(=O)R, en la que R es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₇, arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento. Ejemplos no limitantes incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo, y acrilo.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "-OC(=O)R" en el que R se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₇, arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo "-C(=O)OR" en el que R se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclo C₃₋₇, arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento. un ejemplo no limitante incluye carboxilo (es decir, -C(=O)OH).

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

Un grupo "cianato" se refiere a un grupo "-OCN".

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".

Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-SCN".

Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo "-NCS".

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo " $-S(=O)R$ " en el que R se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo " $-SO_2R$ " en el que R se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-SO_2NR_A R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-N(R_A)SO_2R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)NR_A R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $-N(R_A)OC(=O)R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=S)NR_A R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-N(R_A)OC(=S)R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)NR_A R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $-N(R_A)C(=O)R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo " $-NR_A R_B$ " en el que R_A y R_B cada uno se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y heterociclilo de 5 a 10 miembros, como se define en este documento.

Un grupo "aminoalquilo" se refiere a un grupo amino conectado a través de un grupo alquileo.

Un grupo "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi conectado a través de un grupo alquileo, tal como un "alcoxialquilo C₂₋₈" y similares.

Como se utiliza en el presente documento, un grupo sustituido se deriva del grupo progenitor no sustituido en el que ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. A menos que se indique lo contrario, cuando se considera que un grupo está "sustituido", significa que el grupo está sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₇ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), carbociclilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), heterociclilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), heterociclilo de 5 a 10 miembros- alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), arilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), arilalquilo (C₁₋₆) (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), heteroarilalquilo (C₁₋₆) de 5-10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), haloalquilo C₁₋₆, y haloalcoxi C₁₋₆), halo, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆) (es decir, éter), ariloxi, sulfhidrido (mercapto), haloalquilo (C₁₋₆) (por ejemplo, -CF₃), haloalcoxi (C₁₋₆) (por ejemplo, -OCF₃),

alquiltio C₁-C₆, ariltio, amino, aminoalquilo (C₁-C₆), nitro, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, acilo, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, sulfinilo, sulfonilo, y oxo (=O). Siempre que un grupo se describa como "opcionalmente sustituido", ese grupo se puede sustituir con los sustituyentes anteriores.

5 En algunas realizaciones, el(los) grupo(s) sustituido(s) está(n) sustituido(s) con uno o más sustituyentes seleccionados individual e independientemente de alquilo C₁-C₄, amino, hidroxilo y halógeno.

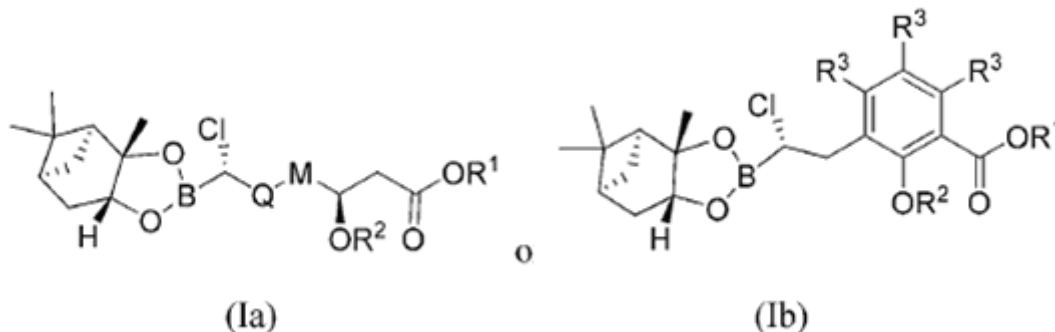
10 Se debe entender que ciertas convenciones de denominación de radicales pueden incluir ya sea un mono-radical o un di-radical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando un sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye di-radicales tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, y similares. Otras convenciones de denominación de radicales indican claramente que el radical es un di-radical tal como "alquilenilo" o "alquenileno".

15 Como se utiliza en el presente documento, "alquilenilo" significa un grupo químico di-radical completamente saturado de cadena lineal o ramificada que contiene solo carbono e hidrogenado que está unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión (es decir, un alcanodiiilo). El grupo alquilenilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término alquilenilo en el que no se designa rango numérico. El grupo alquilenilo también puede ser un alquilenilo de tamaño mediano que tiene 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilenilo también podría ser un alquilenilo inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilenilo se puede designar como "alquilenilo C₁₋₄" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, el "alquilenilo C₁₋₄" indica que existen uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilenilo, es decir, la cadena de alquilenilo se selecciona del grupo que consiste de metileno, etileno, etan-1,1-diilo, propileno, propan-1,1-diilo, propan-2,2-diilo, 1-metil-etileno, butileno, butan-1,1-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 1-metil-propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,2-dimetil-etileno, y 1-etil-etileno.

25 Como se utiliza en este documento, "alquenileno" significa un grupo químico di-radical completamente saturado de cadena lineal o ramificada que contiene solo carbono e hidrógeno y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono que se une al resto de la molécula a través de dos puntos de unión. El grupo alquenileno puede tener 2 a 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término alquenileno en el que no se designa rango numérico. El grupo alquenileno también puede ser un alquenileno de tamaño mediano que tiene 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenileno también podría ser un alquenileno inferior que tiene 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenileno se puede designar como "alquenileno C₂₋₄" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquenileno C₂₋₄" indica que existen dos a cuatro átomos de carbono en la cadena alquenileno, es decir, la cadena alquenileno se selecciona del grupo que consiste de etenileno, eten-1,1-diilo, propenileno, propen-1,1-diilo, prop-2-en-1,1-diilo, 1-metil-etenileno, but-1-enileno, but-2-enileno, but-1,3-dienileno, buten-1,1-diilo, but-1,3-dien-1,1-diilo, but-2-en-1,1-diilo, but-3-en-1,1-diilo, 1-metil-prop-2-en-1,1-diilo, 2-metil-prop-2-en-1,1-diilo, 1-etil-etenileno, 1,2-dimetil-etenileno, 1-metil-propenileno, 2-metil-propenileno, 3-metil-propenileno, 2-metil-propen-1,1-diilo, y 2,2-dimetil-eten-1,1-diilo.

Proceso de producción continua

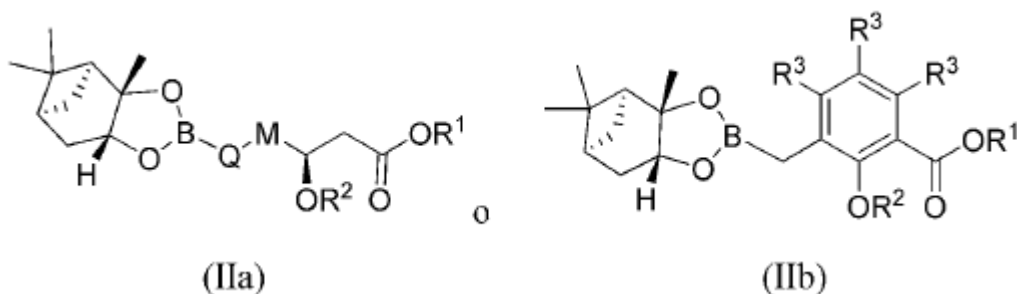
45 Un aspecto de la presente tecnología se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib),



el proceso comprende:

- 50 proporcionar un primer flujo continuo de alquilo litio;
 proporcionar un flujo continuo de diclorometano;
 combinar el primer flujo continuo de alquilo litio y el flujo continuo de diclorometano en una entrada de un primer conducto de flujo continuo para proporcionar un flujo continuo de un primer intermedio de reacción en una salida del primer conducto de flujo continuo;

proporcionar un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);



5 combinar el flujo continuo del primer intermedio de reacción y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en una entrada del segundo conducto de flujo continuo para proporcionar un segundo intermedio de reacción en una salida del segundo conducto de flujo continuo; y recolectar el segundo intermedio de reacción en la salida del segundo conducto de flujo continuo y tratar con un ácido de Lewis para proporcionar el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib).

10 En algunas realizaciones, el segundo intermedio de reacción se recolecta en un recipiente en el que el recipiente no tiene a flujo de salida continuo. En algunas realizaciones, el segundo intermedio de reacción se recolecta en un recipiente en el que el recipiente es a flujo de salida continuo o incluye al menos un flujo continuo.

15 El primer flujo continuo de alquil litio puede ser un flujo continuo de alquil litio en uno o más solventes orgánicos adecuados. En algunas realizaciones, el primer flujo continuo de alquil litio es un flujo continuo de alquil litio en heptano, hexano, ciclohexano, tolueno, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el primer flujo continuo de alquil litio es un flujo continuo de alquil litio en tetrahidrofurano y al menos un solvente adicional seleccionado de heptano, ciclohexano, tolueno, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el primer flujo continuo de alquil litio es un flujo continuo de alquil litio en hexano y tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el primer flujo continuo de alquil litio es un flujo continuo de alquil litio en hexano. En algunas realizaciones, el primer flujo continuo de alquil litio es un flujo continuo de alquil litio en tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, la proporción de un primer flujo continuo de alquil litio comprende adicionalmente

25 proporcionar un flujo continuo de tetrahidrofurano; proporcionar un segundo flujo continuo de alquil litio; y combinar el flujo continuo de tetrahidrofurano y el segundo flujo continuo de alquil litio en una entrada de un tercer conducto de flujo continuo para formar el primer flujo continuo de alquil litio.

30 El segundo flujo continuo de alquil litio puede estar en uno o más solventes adecuados. En algunas realizaciones, el segundo flujo continuo de alquil litio está en heptano.

35 El flujo continuo de diclorometano puede ser un flujo continuo de diclorometano en uno o más solventes orgánicos. En algunas realizaciones, el flujo continuo de diclorometano es un flujo continuo de diclorometano en tetrahidrofurano.

40 El flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) puede ser un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en uno o más solventes orgánicos adecuados. En algunas realizaciones, el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en heptano. En algunas realizaciones, el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en heptano y tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, la proporción de un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) comprende adicionalmente combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en heptano con tetrahidrofurano.

45 El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente preparar los reactivos o solventes utilizados en el proceso bajo una atmósfera inerte. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente preparar el alquil litio, el diclorometano, el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb), el ácido de Lewis, y el tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno o argón.

50 Los reactivos y solventes utilizados en este proceso pueden ser sustancialmente libre de agua. En algunas realizaciones, el alquil litio, el diclorometano, el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb), el ácido de Lewis, el ácido de Lewis, y el tetrahidrofurano utilizado en el proceso están sustancialmente libres de agua.

55 El proceso puede incluir adicionalmente enfriar previamente el alquil litio a una temperatura adecuada para la reacción de Matteson. El proceso de enfriamiento previo puede incluir una o más etapas de disminución gradual de

temperatura de aproximadamente -60°C. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de aproximadamente -75°C. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el rango de aproximadamente -75°C a -60°C. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el rango de aproximadamente -80°C a -65°C. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el rango de aproximadamente -85°C a -60°C.

El tiempo de flujo en el conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de la tasa de flujo y la longitud del conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, un tiempo de flujo desde la entrada hasta la salida del primer conducto de flujo continuo es aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 50 segundos. En algunas realizaciones, un tiempo de flujo desde la entrada hasta la salida del primer conducto de flujo continuo es aproximadamente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 segundos. En algunas realizaciones, un tiempo de flujo desde la entrada hasta la salida del primer conducto de flujo continuo es aproximadamente 21 segundos. En algunas realizaciones, un tiempo de flujo desde la entrada hasta la salida del segundo conducto de flujo continuo es aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 50 segundos. En algunas realizaciones, un tiempo de flujo desde la entrada hasta la salida del segundo conducto de flujo continuo es aproximadamente 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 segundos. En algunas realizaciones, un tiempo de flujo desde la entrada hasta la salida del segundo conducto de flujo continuo es aproximadamente 23 segundos.

En las realizaciones en las que el diclorometano está en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano), la concentración del diclorometano antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo en algunas realizaciones es aproximadamente 39%. En algunas realizaciones, la concentración del diclorometano antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 35% a aproximadamente 45%. En algunas realizaciones, la concentración del diclorometano antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%.

La relación molar de alquil litio con diclorometano puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, el solvente de reacción, y otras condiciones de reacción en el conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con diclorometano está en el rango de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con diclorometano es aproximadamente 1:3 a 1:4. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con diclorometano es aproximadamente 1.4:4.3. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con diclorometano es aproximadamente 1.2:4.3. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con diclorometano es aproximadamente 1.4:4.3 a aproximadamente 1.2:4.3. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con diclorometano es aproximadamente 1:3. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con diclorometano está en el rango de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:1.

En las realizaciones en las que un flujo continuo de alquil litio se establece antes de la combinación con tetrahidrofurano, la concentración del alquil litio en el flujo continuo antes de ser combinado con el tetrahidrofurano puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. En algunas realizaciones, la concentración del alquil litio en el flujo continuo antes de ser combinado con el tetrahidrofurano es aproximadamente 25%. En algunas realizaciones, la concentración del alquil litio en el flujo continuo antes de la combinación con el tetrahidrofurano está en el rango de aproximadamente 24% a aproximadamente 26%. En algunas realizaciones, la concentración del alquil litio en el flujo continuo antes de ser combinado con el tetrahidrofurano está en el rango de aproximadamente 15% a aproximadamente 35%.

La concentración del alquil litio en el flujo continuo después de ser combinado con el tetrahidrofurano pero antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. En algunas realizaciones, la concentración del alquil litio en el flujo continuo después de ser combinado con el tetrahidrofurano pero antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo es aproximadamente 5.5%, 5.8%, 6.1%, 6.4%, o 6.7%. En algunas realizaciones, la concentración del alquil litio en el flujo continuo después de ser combinado con el tetrahidrofurano pero antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 5.5% a aproximadamente 6.1%. En algunas realizaciones, la concentración del alquil litio en el flujo continuo después de ser combinado con el tetrahidrofurano pero antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 5.5% a aproximadamente 6.4%. En algunas realizaciones, la concentración del alquil litio en el flujo continuo después de la combinación con el tetrahidrofurano pero antes de hacer fluir en el primer conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 10% a aproximadamente 2%.

La concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) antes de hacer fluir en la entrada del segundo conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en un solvente antes de hacer fluir en la entrada del segundo conducto de flujo continuo es aproximadamente 29%. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) antes de hacer fluir en la entrada del segundo conducto de flujo continuo está en el rango de

aproximadamente 24% a aproximadamente 33%. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) antes de hacer fluir en la entrada del segundo conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 15% a aproximadamente 45%. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) antes de hacer fluir en la entrada del segundo conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 33% a aproximadamente 43%. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) antes de hacer fluir en la entrada del segundo conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%.

En las realizaciones en las que un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en heptano se establece antes de la combinación con tetrahidrofurano, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en la solución de heptano antes de la combinación con tetrahidrofurano es aproximadamente 38%. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en la solución de heptano antes de la combinación con tetrahidrofurano está en el rango de aproximadamente 33% a aproximadamente 43%. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en la solución de heptano antes de la combinación con tetrahidrofurano está en el rango de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%.

La relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) puede variar dependiendo de la temperatura de reacción y otras condiciones de reacción en el conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 1:1 a 1.2:1. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 1 a 1.16. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 1.3. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 1.1. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, o 1. En algunas realizaciones, la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.

La relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) puede variar dependiendo de la temperatura de reacción y otras condiciones de reacción en el conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es mayor de aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 10. En algunas realizaciones, la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es mayor de aproximadamente 2. En algunas realizaciones, la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 0.5:1 a aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 1:1 a 1.5:1. En algunas realizaciones, la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, o 2.0. En algunas realizaciones, la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 2.0 a 2.5. En algunas realizaciones, la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 1.0 a 5.0.

La concentración de ácido de Lewis en el recipiente antes de reaccionar con el segundo intermedio de reacción que fluye fuera de la salida del tercer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de la condición de reacción. En algunas realizaciones, la concentración de ácido de Lewis en el recipiente antes de reaccionar con el segundo intermedio de reacción que fluye fuera de la salida del tercer conducto de flujo continuo es aproximadamente 11.8%. En algunas realizaciones, la concentración de ácido de Lewis en el recipiente antes de reaccionar con el segundo intermedio de reacción que fluye fuera de la salida del tercer conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 8% a aproximadamente 15%. En algunas realizaciones, la concentración de ácido de Lewis en el recipiente antes de reaccionar con el segundo intermedio de reacción que fluye fuera de la salida del tercer conducto de flujo continuo está en el rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%.

Cuando el ácido de Lewis es un cloruro de zinc, la cantidad de cloruro de zinc en el recipiente antes de reacción con el segundo intermedio de reacción se puede calcular con base en la cantidad del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) agregado en el proceso. Por ejemplo, 0.70 kg de cloruro de zinc se puede agregar por cada kilogramo del compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb). En algunas realizaciones, la cantidad de cloruro de zinc agregada por cada kilogramo del compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 0.5 kg a aproximadamente 1 kg. En algunas realizaciones, la cantidad de cloruro de zinc agregada por cada kilogramo del compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 0.2 kg a aproximadamente 1.5 kg.

La tasa de flujo de alquil litio en el primer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. El proceso descrito en este documento puede incluir hacer fluir el alquil litio en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 2.0 mmol/min, 4.0 mmol/min, 6.0 mmol/min, 8.0 mmol/min, 10.0 mmol/min, 12.0 mmol/min, o 15.0 mmol/min. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente hacer fluir el alquil litio en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 0.1 mmol/min a aproximadamente 5.0 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo de alquil litio es aproximadamente 0.8 mmol/min a aproximadamente 1.2 mmol/min, o aproximadamente 0.8 mmol/min a

aproximadamente 2.7 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo de alquil litio es aproximadamente 0.9 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo de alquil litio es 8.4 mol/h. En algunas realizaciones, la tasa de flujo de alquil litio está en el rango de aproximadamente 8.0 mol/h a aproximadamente 8.7 mol/h. En algunas realizaciones, la tasa de flujo de alquil litio está en el rango de aproximadamente 5.0 mol/h a aproximadamente 10.0 mol/h.

La tasa de flujo de diclorometano en el primer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. El proceso descrito en este documento puede incluir hacer fluir diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 2.0 mmol/min, 4.0 mmol/min, 6.0 mmol/min, 8.0 mmol/min, 10.0 mmol/min, 12.0 mmol/min, o 15.0 mmol/min. El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente hacer fluir el diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 1 mmol/min a aproximadamente 5 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo de diclorometano es aproximadamente 2.5 mmol/min a aproximadamente 3.0 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo de diclorometano es aproximadamente 2.8 mmol/min. El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente hacer fluir el diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 200 mmol/min a aproximadamente 700 mmol/min. El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente hacer fluir el diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 300 mmol/min a aproximadamente 600 mmol/min. El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente hacer fluir el diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 400 mmol/min a aproximadamente 500 mmol/min. El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente hacer fluir el diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 420 mmol/min a aproximadamente 450 mmol/min. El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente hacer fluir el diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 433 mmol/min.

La tasa de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en el segundo conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. El proceso descrito en este documento puede incluir hacer fluir el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en el segundo conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de aproximadamente 0.1 mmol/min a aproximadamente 5 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 0.5 mmol/min a aproximadamente 1.0 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 0.668 mmol/min. En algunas realizaciones, la tasa de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es aproximadamente 6.4 mol/h. En algunas realizaciones, la tasa de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 5.6 mol/h a aproximadamente 7.2 mol/h. En algunas realizaciones, la tasa de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de aproximadamente 2.0 mol/h a aproximadamente 10.0 mol/h.

En algunas realizaciones, el tratamiento del segundo intermedio de reacción con el ácido de Lewis no se realiza en un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el tratamiento del segundo intermedio de reacción con el ácido de Lewis se realiza en un matraz u otro recipiente de reacción que no involucra el flujo continuo de la solución de ácido de Lewis.

En algunas realizaciones, el tratamiento del segundo intermedio de reacción con el ácido de Lewis se realiza en un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el tratamiento del segundo intermedio de reacción con el ácido de Lewis se realiza en un recipiente que contiene al menos un conducto de flujo continuo.

El proceso descrito en el presente documento también puede incluir una o más etapas conocidas por aquellos expertos en la técnica como adecuadas para separar y purificar el compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib). La separación y/o purificación puede incluir extracción, destilación, cromatografía y otros métodos de purificación adecuados conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, la separación y/o purificación puede incluir múltiples etapas de extracción utilizando los mismos o diferentes solventes en cada etapa de extracción, y uno o más etapas de destilación se pueden utilizar después de la extracción para purificar aún más el producto final.

El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente una o más etapas para preparar solución madre de los varios reactivos. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente combinar alquil litio en heptano y tetrahidrofurano para preparar una solución madre de alquil litio para el primer flujo continuo de alquil litio. En una realización en la que el flujo continuo de tetrahidrofurano y el flujo continuo de alquil litio se proporcionan por separado, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente combinar alquil litio y heptano para preparar un alquil litio en solución madre de heptano para el flujo continuo separado de alquil litio. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente combinar diclorometano y tetrahidrofurano para proporcionar una solución madre de diclorometano para el flujo continuo de diclorometano. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y heptano para proporcionar una solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) para el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y tetrahidrofurano para proporcionar una solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) para el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas realizaciones, el proceso descrito

5 en este documento puede incluir adicionalmente combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb), tetrahidrofurano, y heptano para proporcionar una solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) para el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente combinar un ácido de Lewis y tetrahidrofurano para proporcionar una solución madre de ácido de Lewis para el ácido de Lewis. La solución madre se puede preparar en un conducto de flujo continuo.

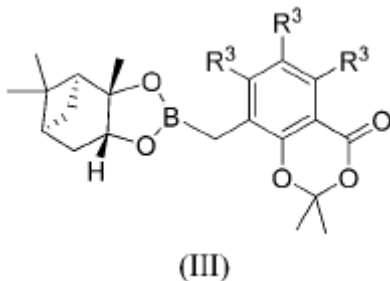
10 El proceso descrito en este documento también puede incluir presurizar el recipiente que contiene las soluciones madre. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento incluye presurizar el quinto recipiente que comprende la solución madre de alquil litio. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento incluye presurizar el sexto recipiente que comprende la solución madre de diclorometano. En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento incluye presurizar el séptimo recipiente que comprende el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas realizaciones, el proceso descrito en este documento incluye presurizar un recipiente que comprende la solución madre de ácido de Lewis. En una realización en la que el flujo continuo de tetrahidrofurano y el flujo continuo de alquil litio se proporcionan por separado, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente preparar una solución madre de alquil litio en heptano y presurizar un recipiente que comprende el alquil litio en solución madre de heptano. En dicha una realización, el proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente preparar una solución madre de tetrahidrofurano y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de tetrahidrofurano.

20 En algunas realizaciones, el alquil litio es n-butil litio.

25 En algunas realizaciones, el ácido de Lewis es cloruro de zinc. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis es trifluoruro de boro. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis es cloruro de magnesio.

En algunas realizaciones, el proceso incluye producir el compuesto de la Fórmula Ia. En algunas realizaciones, para el compuesto de la Fórmula (Ia), M es -CH=CH- y n es 1. En algunas realizaciones, para el compuesto de la Fórmula (Ia), M es -CH₂- y Q es -CH₂- o -CH₂-CH₂-.

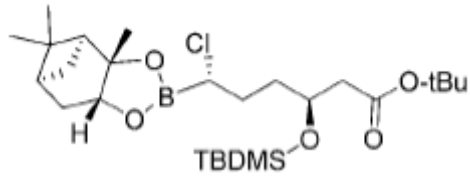
30 En algunas realizaciones, el proceso incluye producir el compuesto de la Fórmula Ib. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula Ib tiene una estructura de la Fórmula III



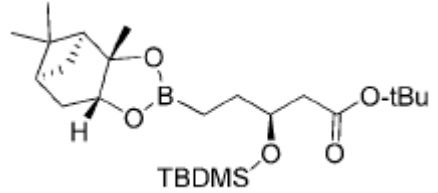
35 En algunas realizaciones, R¹ es tert-butildimetilsililo (TBDMS).

En algunas realizaciones, R² es tert-butilo (t-Bu).

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula Ia es



40 En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (IIa) es

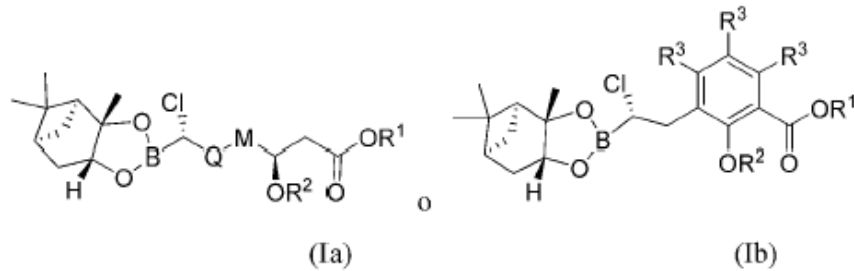


El proceso descrito en este documento puede incluir adicionalmente realizar la recolección y tratamiento bajo una atmósfera de nitrógeno o argón.

5 El proceso descrito en este documento se puede utilizar para producción del compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) a escala de planta o escala de planta piloto. El proceso descrito en este documento se puede utilizar para producir más de aproximadamente 10 kg, 20 kg, 50 kg, 80 kg, 100 kg, 150 kg, 180 kg, o 200 kg del compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) por día.

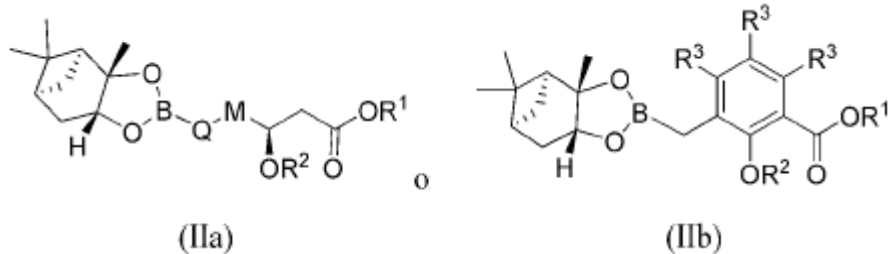
10 Aparato para un proceso de producción continua

La Figura 1 es un esquema no limitante de un aparato para un proceso de producción continua como se describe en este documento. La Figura 1 muestra un aparato 050 para la producción de un compuesto de la Fórmula Ia o Ib,



15 en la que el aparato 050 incluye:

un primer recipiente 004 que tiene una salida y que comprende alquil litio;
 un segundo recipiente 005 que tiene una salida y que comprende diclorometano;
 20 un primer conducto 002 de flujo continuo que comprende una entrada y una salida, en la que la entrada del primer conducto de flujo continuo se acopla de forma fluida a la salida del primer recipiente 004 y la salida del segundo recipiente 005;
 un tercer recipiente 007 que tiene una salida y que comprende un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);



25 un segundo conducto 003 continuo que comprende una entrada y una salida, en la que la entrada del segundo conducto continuo se acopla de forma fluida a la salida del primer conducto de flujo continuo y la salida del tercer recipiente 007; un cuarto recipiente 010 que tiene una entrada acoplada de forma fluida a la salida del segundo conducto de flujo continuo y que comprende ácido de Lewis.

30 El aparato descrito en este documento puede incluir uno o más recipientes que contiene las soluciones madre de uno o más reactivos. En algunas realizaciones, el aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente un quinto recipiente acoplado de forma fluida al primer recipiente, en el que el quinto recipiente comprende una solución madre de alquil litio en hexano y tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente un sexto recipiente acoplado de forma fluida al segundo recipiente, en el que el sexto recipiente comprende una solución madre de diclorometano en tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente un séptimo recipiente acoplado de forma fluida al tercer recipiente, en el que el séptimo recipiente comprende una solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en heptano.

40 Uno o más miembros de control de flujo se pueden utilizar en el aparato para controlar la tasa de flujo. El aparato descrito en el presente documento puede incluir adicionalmente uno o más miembros de control de flujo acoplados de manera fluida a los recipientes que comprenden soluciones madre de alquil litio, tetrahidrofurano, diclorometano o el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). Los miembros de control de flujo pueden ser un control de flujo neumático que incluye pero no se limita a un recipiente presurizado; una válvula; cualquier bomba que se sepa que es adecuada para el control de flujo, que incluye, pero no se limita a, una bomba de jeringa; cualquier otro equipo de control de flujo conocido en la técnica; y combinaciones de los mismos.

El recipiente que contiene una solución madre se puede presurizar dependiendo del miembro de control de flujo utilizado en el aparato. En una realización en la que una válvula se utiliza para controlar la tasa de flujo, un recipiente presurizado que contiene una solución madre en lugar de una bomba se puede utilizar en el aparato descrito en este documento. En algunas realizaciones, se puede presurizar el quinto recipiente que comprende una solución madre de alquil litio. En algunas realizaciones, se puede presurizar el sexto recipiente que comprende una solución madre de diclorometano. En algunas realizaciones, se puede presurizar el séptimo recipiente que comprende una solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

Como se muestra en la Figura 1, la salida del recipiente 004 de solución madre de alquil litio se acopla de forma fluida a la entrada del tercer conducto 001 de flujo continuo a través de una válvula 004a. La salida del recipiente 005 de solución madre de diclorometano se acopla de forma fluida a la entrada del conducto 006 de flujo continuo a través de una válvula 005a. La salida del recipiente 007 de solución madre del compuesto (IIa) o (IIb) se acopla de forma fluida a la entrada del conducto 008 de flujo continuo a través de una válvula 007a.

Uno o más recipientes en el aparato puede ser un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el primer recipiente incluye un tercer conducto 001 de flujo continuo que tiene una entrada y una salida, en el que la salida del tercer conducto 001 de flujo continuo se acopla de forma fluida con la entrada del primer conducto 002 de flujo continuo. En algunas realizaciones, el segundo recipiente incluye un conducto 006 de flujo continuo. En algunas realizaciones, el tercer recipiente incluye un conducto 008 de flujo continuo.

En algunas realizaciones, el cuarto recipiente incluye un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el cuarto recipiente no tiene un conducto de flujo continuo.

En algunas realizaciones, el quinto recipiente incluye un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el quinto recipiente se acopla de forma fluida al primer recipiente y el quinto recipiente comprende una solución madre de alquil litio. En algunas realizaciones, el sexto recipiente incluye un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el sexto recipiente se acopla de forma fluida al segundo recipiente y el sexto recipiente comprende una solución madre de diclorometano. En algunas realizaciones, el séptimo recipiente incluye un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el séptimo recipiente se acopla de forma fluida al tercer recipiente y el séptimo recipiente comprende una solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o Fórmula (IIb).

En algunas realizaciones, el primer recipiente comprende:

un cuarto conducto de flujo continuo que tiene una entrada y una salida, en el que la salida del cuarto conducto de fluido continuo se acopla de forma fluida a la entrada del tercer conducto de flujo continuo, en el que el cuarto conducto de flujo continuo comprende alquil litio; y
un quinto conducto de flujo continuo que tiene una entrada y una salida, en el que la salida del quinto conducto de flujo continuo se acopla de forma fluida a la entrada del tercer conducto de flujo continuo, en el que el quinto conducto de flujo continuo comprende tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, el aparato descrito en este documento puede comprender adicionalmente:

un recipiente de alquil litio acoplado de forma fluida con la entrada del cuarto conducto de flujo continuo, en el que el recipiente de alquil litio comprende una solución madre de alquil litio en heptano; y un recipiente con tetrahidrofurano acoplado de forma fluida a la entrada del quinto conducto de flujo continuo, en el que el recipiente con tetrahidrofurano comprende una solución madre de tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, se presurizan el recipiente de alquil litio y el recipiente con tetrahidrofurano.

El aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente uno o más elementos de enfriamiento térmicamente acoplados a al menos uno del primer conducto 002 de flujo continuo y el segundo conducto 003 de flujo continuo. El aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente uno o más elementos de enfriamiento térmicamente acoplados a al menos uno del tercer, el cuarto, y el quinto conducto de flujo continuo. El aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente uno o más elementos de enfriamiento térmicamente acoplados a al menos uno del primero, el segundo, y el tercer recipientes. El aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente un elemento de enfriamiento térmicamente acoplado al cuarto recipiente. El aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente un elemento de enfriamiento térmicamente acoplado al quinto, sexto, y séptimo recipiente. En una realización un flujo continuo de tetrahidrofurano se proporciona por separado de un flujo continuo de alquil litio en heptano antes se combinan los dos flujos, el aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente un elemento de enfriamiento térmicamente acoplado al alquil litio en el recipiente de solución madre de heptano y el recipiente de solución madre de tetrahidrofurano.

El elemento de enfriamiento puede ser cualquier equipo de enfriamiento adecuado conocido en la técnica. En algunas realizaciones, el elemento de enfriamiento comprende un baño 009 de enfriamiento. En algunas realizaciones, el elemento de enfriamiento comprende una mezcla de hielo seco y acetona. El elemento de

enfriamiento puede ser cualesquier métodos de enfriamiento adecuados conocidos por aquellos expertos en la técnica.

5 El aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente un miembro de purga de gas configurado para purgar el aparato con atmósfera de nitrógeno o argón.

10 El conducto de flujo continuo se puede elaborar de cualesquier materiales adecuados conocidos en la técnica para realizar reacciones químicas realizadas bajo temperaturas bajas. En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo se puede elaborar de acero inoxidable. En algunas realizaciones, el primer y segundo conductos de flujo continuo se elaboran de acero inoxidable. En algunas realizaciones, el primer, el segundo, y el tercer recipientes se elaboran de acero inoxidable.

15 En algunas realizaciones, el cuarto recipiente 010 no es un conducto de flujo continuo. En algunas realizaciones, el cuarto recipiente 010 puede ser un matraz o un recipiente de reacción que no involucra la mezcla de reacción que fluye fuera del matraz o recipiente de reacción.

20 La dimensión del primer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción y la escala de producción. En algunas realizaciones, el primer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.1 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el primer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud de aproximadamente 1.42 m. En algunas realizaciones, el primer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería en espiral que tiene un volumen en el rango de aproximadamente 0.1 ml a aproximadamente 100 ml. En algunas realizaciones, el primer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería en espiral que tiene un volumen de aproximadamente 1.12 ml.

25 En algunas realizaciones, el segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.1 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud de aproximadamente 3.15 m. En algunas realizaciones, el segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene un volumen en el rango de aproximadamente 0.1 ml a aproximadamente 100 ml. En algunas realizaciones, el segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene un volumen de aproximadamente 2.5 ml. La tubería puede ser recta o en espiral.

35 En algunas realizaciones, el cuarto conducto de flujo continuo para suministrar el alquil litio a la entrada del tercer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud de aproximadamente 0.1 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el cuarto conducto de flujo continuo para suministrar el alquil litio a la entrada del tercer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.1 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el quinto conducto de flujo continuo para suministrar el tetrahidrofurano a la entrada del tercer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud de aproximadamente 0.1 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el quinto conducto de flujo continuo para suministrar el tetrahidrofurano a la entrada del tercer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.1 m a aproximadamente 10 m.

40 En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo para suministrar diclorometano a la entrada del primer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud de aproximadamente 0.1 m a 10 m. En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo para suministrar diclorometano a la entrada del primer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.2 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo para suministrar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) a la entrada del segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud de aproximadamente 0.5 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo para suministrar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) a la entrada del segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.5 m a aproximadamente 10 m.

45 En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo para suministrar diclorometano a la entrada del primer conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.2 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo para suministrar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) a la entrada del segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud de aproximadamente 0.5 m a aproximadamente 10 m. En algunas realizaciones, el conducto de flujo continuo para suministrar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) a la entrada del segundo conducto de flujo continuo se elabora de una tubería que tiene una longitud en el rango de aproximadamente 0.5 m a aproximadamente 10 m.

50 El aparato descrito en este documento puede incluir adicionalmente uno o más miembros de control de flujo acoplados de forma fluida al primer, el segundo, el tercer, el cuarto, el quinto, el sexto, o el séptimo recipiente. En algunas realizaciones, el miembro de control de flujo se acopla de forma fluida a la entrada del primer, el segundo, o el tercer recipiente. En algunas realizaciones, el miembro de control de flujo se acopla de forma fluida a la salida del primer, el segundo, o el tercer recipiente. En algunas realizaciones, el miembro de control de flujo se acopla de forma fluida a al menos uno del primero, el segundo, y el tercer recipientes. En algunas realizaciones, el miembro de control de flujo se acopla de forma fluida a la salida del quinto, sexto, o séptimo recipiente. En algunas realizaciones, el miembro de control de flujo se acopla de forma fluida a la entrada del cuarto recipiente.

55 En algunas realizaciones, el aparato en este documento se utiliza para la producción del compuesto de la Fórmula (Ia). En algunas realizaciones, el aparato en este documento se utiliza para la producción del compuesto de la Fórmula (Ib). En algunas realizaciones, el tercer recipiente incluye el compuesto de la Fórmula (IIa). En algunas realizaciones, el tercer recipiente incluye el compuesto de la Fórmula (IIb).

60 En algunas realizaciones, el aparato en este documento se utiliza para la producción del compuesto de la Fórmula (Ia). En algunas realizaciones, el aparato en este documento se utiliza para la producción del compuesto de la Fórmula (Ib). En algunas realizaciones, el tercer recipiente incluye el compuesto de la Fórmula (IIa). En algunas realizaciones, el tercer recipiente incluye el compuesto de la Fórmula (IIb).

El aparato descrito en este documento se puede utilizar para producción del compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) a escala de planta. El aparato descrito en este documento se puede utilizar para producir más de aproximadamente 10 kg, 100 kg, 250 kg, 500 kg, 800 kg del compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) por día.

Los siguientes ejemplos describirán adicionalmente la presente invención, y se utilizan solo con fines ilustrativos, y no deben considerarse como limitantes.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1

La reacción de Matteson descrita en el esquema 1 se realizó en un experimento por tandas. A una solución de diclorometano en THF a -100°C se le agregó n-butil litio 2,5 M en hexano lentamente bajo nitrógeno y bajó por la pared interior del matraz mientras se mantenía la temperatura por debajo de -90°C . El precipitado blanco resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición del compuesto 1 en THF a -90°C . Luego se agregó cloruro de zinc a la mezcla de reacción a -90°C y luego la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo luego con éter de dietilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material concentrado se cromatografió luego purificado para obtener el compuesto A. La reacción en tandas dio como resultado un rendimiento del 75%. El producto obtenido se usó como material de referencia para establecer el método analítico necesario para controlar la reacción en los otros ejemplos.

Ejemplo 1

Se utilizó la configuración 100 experimental como se representa esquemáticamente en la Figura 2. Como se muestra en la Figura 2, un conducto 101 de flujo continuo se utiliza para suministrar la solución de n-butil litio (en hexano), un conducto 102 de flujo continuo se utiliza para mezclar los reactivos de n-butil litio y diclorometano y para suministrar la mezcla de reacción a la siguiente etapa, un conducto 103 de flujo continuo se utiliza para combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 102 de flujo continuo, y un conducto 104 de flujo continuo se utiliza para combinar cloruro de zinc y la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 103 de flujo continuo. Durante el proceso de reacción, la solución madre de n-butil litio en hexano se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 105 de solución madre de n-butil litio a través de una válvula 105a y el n-butil litio se enfrió en el conducto 101 de flujo continuo al utilizar un baño 110 de enfriamiento; una solución madre de diclorometano en THF se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 106 de solución madre de diclorometano a través de una válvula 106a; la mezcla de n-butil litio y diclorometano se hizo fluir continuamente a través del conducto 102 de flujo continuo, que se enfrió en el baño 110 de enfriamiento; la solución madre del compuesto 1 se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 107 de solución madre del compuesto 1 a través de una válvula 107a y luego se combinó con la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 102 de flujo continuo en el conducto 103 de flujo continuo, que se enfrió en el baño 110 de enfriamiento; la solución madre de cloruro de zinc en THF se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 108 de solución madre de cloruro de zinc a través de una válvula 108a y luego se combinó con la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 103 de flujo continuo en el conducto 104 de flujo continuo; y la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 104 de flujo continuo luego se recolectó en un recipiente 109 de recolección. El conducto 104 de flujo continuo, en el que se introdujo el cloruro de zinc y se combinó con la mezcla de reacción del conducto 103 de flujo continuo, se mantuvo afuera del baño 110 de enfriamiento y se mantuvo a una temperatura ambiente. Como se ilustra en la Figura 2, una válvula tal como 105a, 106a, 107a, o 108a se puede utilizar para acoplar de forma fluida una salida de un recipiente a la entrada de un conducto de flujo continuo.

En este experimento, 1.6 M de solución madre de n-butil litio en hexano, 17% de solución madre de diclorometano en THF, 0.6 M de la solución madre del compuesto 1 en THF en lugar de n-heptano, y 0.5 M de solución madre de cloruro de zinc en THF se prepararon y utilizaron en el proceso de flujo continuo. Los materiales de partida se mantuvieron bajo atmósfera de nitrógeno y solventes secos (con reactivo Karl Fischer que muestra la cantidad de agua $< 0.01\%$) se utilizaron para preparar las soluciones madre.

La configuración de flujo continuo utilizada en este documento estaba hecha de acero inoxidable y se construyó utilizando un tubo en espiral de 1/16" (diámetro interno: 1 mm). El sistema se controló utilizando cuatro bombas 307de HPLC Gilson, el control de temperatura se logró utilizando un baño de enfriamiento con diferentes medios para mantener la temperatura de reacción deseada.

La solución de n-butil litio se enfrió suficientemente a través del conducto 101 de flujo continuo antes de reaccionar con diclorometano. El BuLi enfriado reaccionó con diclorometano en el conducto 102 de flujo continuo. Las especies de litio obtenidas reaccionaron posteriormente con el compuesto de sustrato 1 en el conducto 103 de flujo continuo para formar un segundo intermedio que se reorganizó luego del contacto con ZnCl_2 en el conducto 104 de flujo

continuo. El producto que salía de la mezcla de reacción producida en el conducto 104 de flujo continuo se recolectó en atmósfera de nitrógeno, se interrumpió con una solución de HCl 1 N y se analizó la cantidad del Compuesto A.

5 Dos parámetros se ajustaron en la reacción de flujo continuo que se describe aquí, que incluyen la temperatura de reacción y el tiempo de residencia. Las temperaturas se ajustaron al cambiar la composición de la mezcla de hielo seco y acetona en el baño 110 de enfriamiento, el tiempo de residencia en cada conducto de flujo continuo se aumentó o disminuyó al ajustar la longitud de los conductos 101, 102, 103 y 104 de flujo continuo. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 1.

10 Tabla 1: Resultados experimentales de la reacción de Matteson de flujo continuo en el Ejemplo 1.

Experimento #	Temperatura (°C)			Tiempo de residencia(s)			HPLC (% de área)	
	101-103	104	101	102	103	104	Com 1	Com A
1.1	-40	20	20	10	10	10	82	18
1.2	-78	20	20	10	10	10	55	45
2.1	-78	20	20	20	10	10	20	80
2.2	-78	20	20	20	20	10	10	90
3.1	-40	20	20	20	10	10	90	10
3.2	-40	20	20	20	20	10	90	10

15 Las Figuras 3A y 3B muestran las trazas de HPLC de la mezcla de reacción recolectada en los experimentos 2.2 y 3.2 respectivamente. En el Experimento 2.2, los conductos 101 a 103 de flujo continuo se enfriaron a -78°C, mientras que el conducto de flujo continuo 104 se mantuvo a 20°C. El experimento 2.2 mostró la tasa de conversión más alta del 90% basada en el cálculo de las áreas para el compuesto 1 y el compuesto A en la tabla de HPLC. En el Experimento 3.2, los conductos 101 a 103 de flujo continuo se enfriaron a -40°C, mientras que el conducto 104 de flujo continuo se mantuvo a 20°C. El Experimento 3.2 mostró una tasa de conversión del 10% basada en el cálculo de las áreas para el compuesto 1 y compuesto A en la tabla de HPLC. Adicionalmente, la tabla de HPLC del experimento 3.2 muestra más impurezas que la del experimento 2.2.

20 Los experimentos enumerados en la Tabla 1 indicaron que un tiempo de residencia más largo en los conductos 102 y 103 de flujo continuo pueden dar como resultado un aumento de la tasa de conversión. Sin embargo, los experimentos adicionales que aumentaron el tiempo de residencia de 20 segundos a 30 segundos solo proporcionaron una conversión del 40% del compuesto 1. Esto se explicó por la posibilidad de que el tiempo de residencia particular en el conducto 102 de flujo continuo fuera demasiado largo y pudiera haber dado como resultado la descomposición de la especie de diclorometano de litio que se formó en el conducto 102 de flujo continuo. Sin embargo, cuando el tiempo de residencia en los conductos 102 y 103 de flujo continuo se redujo nuevamente a 20 segundos, los resultados del experimento 2.2 no pudieron reproducirse y solo se logró el 50% de conversión del compuesto 1. También se observó que la corriente de producto que salía del conducto de flujo era significativamente menos coloreada que antes, lo que sugería que la especie de Li-diclorometano no se estaba formando adecuadamente. Por lo tanto, la configuración experimental utilizada aquí no produjo resultados de reacción consistentes y tuvo una baja reproducibilidad y bajas tasas de conversión.

35 Ejemplo 2

La configuración experimental como se representa esquemáticamente en la Figura 2 se utilizó excepto que una segunda porción (inyección dual) de la mezcla de BuLi/diclorometano se agregó a la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 103 de flujo continuo. Como se muestra en la Figura 4, la traza de HPLC de la mezcla de reacción recolectada después de la adición de la segunda porción de mezcla de BuLi/diclorometano muestra que la relación del compuesto 1 con un compuesto A fu 84:16.

Ejemplo 3

45 La configuración experimental como se representa esquemáticamente en la Figura 2 se utilizó excepto que una segunda porción (inyección dual) de la mezcla de BuLi/diclorometano se agregó a la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 103 de flujo continuo pero no se agregó cloruro de zinc. La Figura 5 muestra el análisis por HPLC de la mezcla de reacción recogida de este proceso de reacción, y la relación del compuesto 1 con respecto al compuesto A fue de aproximadamente 66:34 y el nivel de impurezas fue alto.

50 Ejemplo 4

55 La solución madre de n-butil litio en hexano se diluyó con THF para evitar la precipitación a bajas temperaturas. Esta solución madre se preparó y se mantuvo a -78°C. La solución de diclorometano/THF y el Compuesto 1 en solución de heptano se enfriaron previamente a -15°C. Para evitar la precipitación, la solución de ZnCl₂ no se enfrió previamente. Todas las otras soluciones madre se enfriaron antes de ingresar a la bomba, y luego se enfriaron nuevamente utilizando una espiral de enfriamiento que residía en el baño de enfriamiento.

La configuración 500 experimental utilizada en este documento se muestra en la Figura 6. En la Figura 6, un conducto 501 de flujo continuo se utiliza para suministrar la solución de n-butil litio, un conducto 502 de flujo continuo se utiliza para mezclar los reactivos de n-butil litio y diclorometano y para suministrar la mezcla de reacción a la siguiente etapa, un conducto 503 de flujo continuo se utiliza para combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 502 de flujo continuo, y un conducto 504 de flujo continuo se utiliza para combinar cloruro de zinc y la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 503 de flujo continuo. Durante el proceso de reacción, la solución madre de n-butil litio se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 505 de solución madre de n-butil litio a través de una válvula 505a y el n-butil litio se enfrió en el conducto 501 de flujo continuo al utilizar un baño 512 de enfriamiento; una solución madre de diclorometano en THF se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 506 de solución madre de diclorometano a través de una válvula 506a y se enfrió previamente a -15°C en un conducto 507 de flujo continuo; la mezcla de n-butil litio y diclorometano se hizo fluir continuamente a través del conducto 502 de flujo continuo, que se enfrió en el baño 512 de enfriamiento; la solución madre del compuesto 1 se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 508 de solución madre del compuesto 1 a través de una válvula 508a y se enfrió previamente a -15°C antes de ser combinado con la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 502 de flujo continuo en el conducto 503 de flujo continuo, que se enfrió en el baño 512 de enfriamiento; la solución madre de cloruro de zinc en THF se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde el recipiente 510 de solución madre de cloruro de zinc a través de una válvula 510a sin enfriar previamente y luego se combinó con la mezcla de reacción que fluye fuera el conducto 503 de flujo continuo en el conducto 504 de flujo continuo; y la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 504 de flujo continuo luego se recolectó en un recipiente 511 de recolección. El conducto 504 de flujo continuo, en el que se introdujo el cloruro de zinc y se combinó con la mezcla de reacción desde el conducto 503 de flujo continuo, se mantuvo en el baño 512 de enfriamiento. Como se ilustra en la Figura 5, una válvula tal como 505a, 506a, 508a, o 510a se puede utilizar para acoplar de forma fluida una salida de un recipiente a una entrada de un conducto de flujo continuo.

Los materiales de partida se mantuvieron bajo atmósfera de nitrógeno y se utilizaron solventes secos ($\text{KF} < 0.01\%$) para preparar las soluciones madre. La configuración de flujo continuo utilizada en este documento fue de acero inoxidable y se construyó con tubos en espiral de 1/16" (diámetro interno: 1 mm). El sistema se controló con cuatro bombas de HPLC Gilson 307, el control de temperatura se logró mediante un baño de enfriamiento con diferentes composiciones para mantener la temperatura de reacción deseada.

Utilizando los parámetros de reacción enumerados en las Tablas 2a y 2b, se logró una conversión constante del compuesto 1 del 90% (basado en el % de área de HPLC) con la configuración 500 experimental.

Tabla 2a: Condiciones experimentales para el ejemplo comparativo 4

Soluciones madre	Flujo			Equivalente
	[ml]	[ml/min]	[mmol/min]	
n-BuL 1.6 M en hexano	10	1	0.914	1.37
THF	7.5			
CH ₂ Cl ₂	15	0.608	2.856	4.27
THF	35			
Compuesto 1	10(g)	1.403	0.668	1.00
Heptano	35			
ZnCl ₂ 0.5M en THF				1.11

Tabla 2b: Tiempo de residencia para el ejemplo comparativo 4

Sección # de configuración 500	501	502	503	504
Tiempo de residencia(s)	10	20	20	10

La reproducibilidad del proceso de reacción de flujo continuo fue respaldada por los cromatogramas de HPLC mostrados en las Figuras 7 y 8. Los parámetros para lograr una conversión del 90% utilizando la configuración 500 de flujo continuo se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros de reacción para el proceso de flujo continuo en el ejemplo 4

Flujo total	4.347 ml/min
Concentración del Compuesto 1:	13.343 % (v/v)
Conversión	90 %
Salida del Compuesto A	0.601 mmol/min (0.318 g/min)

Con el fin de establecer el rendimiento de la reacción, se recolectaron 10 ml de mezcla (tiempo de ejecución 2.3 minutos) y se concentró al vacío, produciendo 0.73 g de aceite. La RMN 1H cuantitativa con p-nitrotolueno como patrón interno reveló un ensayo del 93% p/p. En consecuencia, el rendimiento total del compuesto A ascendió a 0.68 g (1.32 mmol; 86%). El análisis reveló una relación diastereomérica para esta muestra de 89:11, que fue típica al aplicar 1.1 equivalentes de cloruro de zinc. El aumento de la cantidad de cloruro de zinc a dos equivalentes resultó en la obstrucción de la configuración de flujo continuo.

Ejemplo 5

Se utilizó la configuración experimental como se representa esquemáticamente en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, un conducto 001 de flujo continuo se utiliza para enfriar y suministrar la solución de n-butil litio, un conducto 002 de flujo continuo se utiliza para combinar los reactivos de n-butil litio y diclorometano y para suministrar continuamente la mezcla de reacción a la siguiente etapa, un conducto 003 de flujo continuo se utiliza para combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 002 de flujo continuo. La solución de cloruro de zinc no se introduce en un conducto de flujo continuo. En cambio, la corriente de reacción que fluye fuera del conducto 003 continuo se interrumpe en un recipiente 010 que contiene una solución de cloruro de zinc (> 2 equivalentes) enfriada previamente (-20°C).

Durante el proceso de reacción, la solución madre de n-butil litio se enfrió previamente a -20°C antes de ser agregada continuamente en el proceso de reacción desde un recipiente 004 de solución madre de n-butil litio a través de una válvula 004a y el n-butil litio se enfrió en el conducto 001 de flujo continuo al utilizar un baño 009 de enfriamiento; una solución madre de diclorometano en THF se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde un recipiente 005 de solución madre de diclorometano a través de una válvula 005a y se enfrió a -60°C en un conducto 006 de flujo continuo, que se colocó en el baño 009 de enfriamiento; la mezcla de n-butil litio y diclorometano se hizo fluir continuamente a través del conducto 002 de flujo continuo, que se enfrió en el baño 009 de enfriamiento; la solución madre del compuesto 1 se agregó cuidadosamente en el proceso de reacción desde un recipiente 007 de solución madre del compuesto 1 y se enfrió a -60°C antes de ser combinado con la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 002 de flujo continuo en el conducto 003 de flujo continuo, y el conducto 003 de flujo continuo se colocó en el baño 009 de enfriamiento; la mezcla de reacción que fluye fuera del conducto 003 de flujo continuo se interrumpió en el cuarto recipiente 010, que contenía una solución de cloruro de zinc enfriada previamente (-20°C) (> 2 equivalentes). Para el tratamiento final, la mezcla interrumpida se calentó a temperatura ambiente y se lavó dos veces con HCl 1 M seguido de dos lavados con agua. La solución del producto se concentró por destilación al vacío a un volumen definido, se diluyó con THF y nuevamente se concentró mediante destilación al vacío a un volumen definido para eliminar el agua presente. El compuesto A se obtuvo en THF como producto final. El recipiente 004 de solución madre de n-butil litio se acopló de forma fluida a la entrada del conducto 001 de flujo continuo a través de una válvula 004a. el recipiente 005 de solución madre de diclorometano se acopló de forma fluida al conducto 006 de flujo continuo a través de una válvula 005a. El recipiente 007 de solución madre del compuesto 1 se acopló de forma fluida al conducto 008 de flujo continuo a través de una válvula 007a.

La solución madre de n-BuLi (7.4% en peso) se preparó al diluir una solución nBuLi 2.8 M en heptano con THF. Por ejemplo, se agregó un matraz con 40 mL (35.5 g) de THF bajo protección entre gases y luego se enfrió a <-60°C, luego 14.4 g (20.3 mL) de una solución de nBuLi de 2.8 M (25.6% en peso) en heptano se agregó al matraz mientras se mantenía la temperatura por debajo de -60°C. La solución madre de diclorometano (39.0%) en THF se preparó al mezclar 90.0 ml (119.3 g) de diclorometano en 210 ml (186.3 g) de THF. La solución madre del compuesto 1 se preparó al preparar primero una solución del compuesto 1 (77.9 g) en heptano (38.0% en peso del compuesto 1) y luego agregar 24.1 g de THF (densidad 0.813 g/ml). La solución madre de cloruro de zinc (9.7% en peso, 0.7 M) en THF se preparó al disolver 22.2 g de cloruro de zinc en 233 ml (206.7 g) de THF.

Tabla 4. Condiciones de reacción para el proceso de flujo continuo

Temperatura del baño de enfriamiento	-60°C
Tasa de flujo de la solución de n-BuLi	2.0 ml/min (1.0 eq)
Tasa de flujo de la solución de diclorometano	1.2 ml/min (3.0 eq)
Flujo de la solución del compuesto 1	3.2 ml/min (0.86 eq. = 1.17 eq nBuLi)

Las tasas de flujo mostradas en la Tabla 4 corresponden a 21 segundos de tiempo de residencia en el conducto 002 de flujo continuo y 23 segundos de tiempo de residencia en el conducto 003 de flujo continuo.

Al iniciar la configuración, el flujo de diclorometano se inició primero, seguido al iniciar el flujo de la solución del compuesto 1, y luego seguido del inicio de la solución de n-BuLi. Se realizó una ejecución previa de 7 min a 10 min y se recolectó la mezcla de reacción de la ejecución previa y fluyó a través del conducto 003 de flujo continuo, y luego se permitió que la mezcla de reacción fluyera desde el conducto 003 de flujo continuo hasta el flujo de 90 ml de solución de cloruro de zinc (a aproximadamente -20°C) durante 15 min. La cantidad de cloruro de zinc correspondió a más de 2.1 moles equivalentes de compuesto 1. Se tomaron muestras regulares de IPC para verificar la conversión y la información del producto secundario, y el flujo del compuesto 1 se puede cambiar con base en los resultados de IPC. El IPC se determinó en base al % de área del compuesto 1, el compuesto A y el producto secundario en el cromatograma de HPLC.

La mezcla de reacción en el recipiente de cloruro de zinc puede lavarse más tarde dos veces con HCl 1 M (46 ml para cada lavado), y luego lavarse con agua dos veces (46 ml para cada lavado). La solución obtenida se concentró por destilación bajo vacío a una temperatura (inferior a 50°C) para ser inferior a aproximadamente 17 ml. Se agregaron 20 mL de THF al producto destilado, y la solución se destiló nuevamente al vacío hasta aproximadamente

30 ml. El contenido de agua se examinó mediante valoración de KF, y si el contenido de agua no era inferior al 0.1%, se realizó un ciclo de destilación adicional para reducir el contenido de agua. El peso de la solución del producto final se midió al tomar una alícuota de la solución del producto y concentrar la solución del producto en un aceite, seguido de desgasificar el aceite durante 30 minutos a 10 mbar y 50°C y calcular el porcentaje de compuesto A en la solución del producto basada en la relación del peso del aceite producto con el peso de la alícuota.

El aparato 050 de flujo continuo estaba hecho de acero inoxidable y construido con tubos en espiral de 1/16" (diámetro interno: 1 mm). Las adiciones de diclorometano y las soluciones del compuesto 1 se controlaron utilizando cuatro bombas Gilson 307 HPLC con amortiguador interno, la adición de la solución de n-butil litio se controló utilizando Bomba Harvard App Syringe 11 Plus, y el control de la temperatura se logró utilizando un criostato Haake KT900W de baño de enfriamiento para lograr la temperatura de reacción deseada. Algunos de los parámetros para la configuración 800 de flujo continuo se enumeran en la Tabla 5.

El conducto 002 de flujo continuo era de 142 cm, dos veces más largo que el conducto 102 de flujo continuo en la Figura 2 y el conducto 502 de flujo continuo en la Figura 6, y el conducto 003 de flujo continuo eran 315 cm, dos veces más largo que el conducto 103 de flujo continuo en la Figura 2 y el conducto 503 de flujo continuo en la Figura 6. La tasa de flujo en el conducto 002 de flujo continuo y el conducto 003 de flujo continuo también fueron dos veces más rápidos que la tasa de flujo en los conductos 102 y 103 de flujo continuo en la Figura 2 y los conductos 502 y 503 de flujo continuo en la Figura 6. El doble flujo y la doble longitud en espiral proporcionaron una mejor reproducibilidad y una mayor conversión. Adicionalmente, el equivalente molar de n-BuLi se redujo desde 1.37 hasta 1.16, lo que permitió que el proceso se realizara a una temperatura más alta en el rango de -65°C a -60°C. De esta manera, se obtuvieron resultados reproducibles con más del 99% de conversión (normalmente <1% del compuesto 1 restante). Dependiendo de la cantidad de uso de n-butil litio, se observó aproximadamente d 1-3% del producto secundario. El exceso diastereomérico del compuesto A producido en esta configuración fue superior a 95:5.

Tabla 5. Parámetros para la configuración de flujo continuo en el Ejemplo 1

Sección # de configuración 800	Longitud (m)	Volumen (ml)	Tiempo de residencia (s)
802	1.42	1.12	21
802	3.15	2.47	23
Total	4.57	3.59	44
Salida del Compuesto A (mg/min)	835 (basado en el cálculo)		

Se ha demostrado que un proceso de flujo continuo para la producción del compuesto A tiene buena reproducibilidad y proporciona un alto rendimiento (>70%) y una alta selectividad (relación de diastereómeros >95:5). Al realizar todas las etapas de reacción en los conductos de flujo continuo pero realizando la última etapa de interrupción en un recipiente de reacción de flujo no continuo, el proceso de flujo continuo descrito en este documento ha proporcionado una gran reproducibilidad inesperada, rendimiento de reacción y selectividad de reacción en comparación con los experimentos por tandas en el ejemplo comparativo 1 y los procesos de flujo continuo descritos en los ejemplos 1 a 4. Todos los procesos continuos descritos en los ejemplos 1 a 4 han utilizado un conducto de flujo continuo para cada etapa de la reacción de Matteson, que incluye la última etapa de interrupción con cloruro de zinc, pero los ejemplos 1 a 4 no proporcionaron un proceso de producción con buena reproducibilidad y alto rendimiento. Adicionalmente, el proceso por tandas descrito en el Ejemplo comparativo 1 tampoco ha podido proporcionar un proceso de producción con un buen rendimiento. Por lo tanto, fue inesperado que el uso de un proceso de flujo continuo para producir una interacción intermedia mientras se realiza la última etapa de interrupción en un recipiente de reacción de flujo no continuo podría haber resultado en un proceso de producción con buena reproducibilidad, alto rendimiento y alta selectividad.

Ejemplo 6

Este proceso de flujo continuo descrito en el Ejemplo 5 se ha implementado con éxito para producir 180 kg de compuesto A, lo que demuestra la escalabilidad del proceso.

En la producción a gran escala, la preparación de soluciones de reacción incluyó: se preparó una solución del compuesto 1 (29% en peso) en heptano/THF al mezclar 21.0 kg de solución del compuesto 1 y diluir con 2.15 kg de heptano y 20.2 kg de THF ; se preparó una solución de DCM (39% en peso) en THF al mezclar 17.8 kg de DCM con 27.9 kg de THF; se preparó una solución de cloruro de zinc 0.7 M al disolver 17.51 kg de ZnCl₂ en 163 kg de THF; y la solución madre de n-BuLi en heptano/THF se preparó al enfriar 44 kg de THF a -60°C y posteriormente mezclar con 17.5 kg de solución de n-BuLi en heptano en 40 minutos a aproximadamente -60°C.

El proceso de flujo continuo se realizó utilizando las siguientes etapas: los conductos de flujo continuo se enfriaron a -60 a -70°C y el flujo de n-BuLi/THF se inició a 7 kg/h durante aproximadamente 20 minutos hasta que la temperatura del flujo alcanzó -25°C. Luego, el flujo se ajustó a 2.55 kg/h. El flujo del compuesto 1/heptano/THF se inició a 3.97 kg/h. Después de aproximadamente 15 minutos, se inició el flujo de DCM/THF a 1.4 kg/h. Después de 30 minutos, se recolectó la mezcla de reacción formada después de la interrupción en la solución de ZnCl₂ (preenfriada a -20°C). Después de que la mezcla de reacción se recolectó durante 4 horas, el flujo del compuesto

1/heptano/THF se ajustó a 3.91 kg/h en base a los resultados de IPC. Después de un total de 15 horas de tiempo de recolección, se utilizó un segundo matraz con cloruro de zinc fresco para la recolección. Después de recoger la mezcla de reacción durante 15 h, se continuó la recolección durante 5.5 h adicionales en otro recipiente con cloruro de zinc fresco agregado. Una vez que los resultados de IPC confirmaron la finalización de la reacción, las soluciones de la etapa de enfriamiento se combinaron y luego se lavaron dos veces con 114.5 kg de HCl (3.4%) utilizado para cada una. Posteriormente, la fase orgánica se lavó dos veces con 113 kg de agua utilizada para cada lavado. La solución del producto se concentró mediante destilación al vacío a una temperatura de menos de 50°C a aproximadamente 40 L. Se agregaron 48.5 kg de THF y la solución obtenida se concentró nuevamente por destilación bajo vacío a una temperatura de menos de 50°C a aproximadamente 55 L. El contenido de agua del 0.02% se determinó mediante valoración de KF. La solución del producto se transfirió a un tambor de acero. Se recolectaron 43.5 kg de solución de producto, que mostró un contenido de 58.2% en peso de compuesto A por destilación en un aceite.

Tabla 6. Parámetros de reacción para producciones a gran escala

Experimento #	Entrada de Compuesto 1 (Kg)	Salida		Rendimiento como es
		Kg	HI	
1	13.90	15.20	95.6%	99.1%
2	13.90	15.36	97.4%	100.1%
3	13.90	15.30	96.7%	99.7%
4	24.8	25.6	94.8%	93.5%
5	49.60			
6		25.6	95.0%	93.5%
7	24.80	25.30	94.6%	92.4%
8	48.64	24.35	94.7%	88.9%
9		24.90	95.1%	91.0%
10	36.20	24.40	95.4%	89.1%
11		29.90	94.1%	76.9%
Total/promedio	184.04	180.05		88.6%

Ejemplo 7

Se utilizó la configuración 900 experimental como se representa esquemáticamente en la Figura 9. Como se muestra en la Figura 9, un conducto 901 de flujo continuo se utiliza para suministrar butil litio en solución madre de heptano, y un conducto 902 de flujo continuo se utiliza para suministrar solución madre de tetrahidrofurano. Durante el proceso, la corriente continua de butil litio en heptano y la corriente continua de tetrahidrofurano se combinaron en una entrada de un conducto 903 de flujo continuo. La solución madre de butil litio en heptano se almacenó en un recipiente 901a, y la solución madre de tetrahidrofurano se almacenó en un recipiente 902a. La solución madre de diclorometano se almacenó en un recipiente 906a, y un conducto 906 de flujo continuo se utilizó para suministrar diclorometano a la entrada del conducto 904 de flujo continuo. La mezcla combinada del butil litio en tetrahidrofurano y heptano que fluye fuera del conducto 903 de flujo continuo se combinó con el flujo continuo de diclorometano en la entrada de un conducto 904 de flujo continuo. El intermedio de reacción que fluye fuera de la salida del conducto 904 de flujo continuo se combinó con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en la entrada de un conducto 905 de flujo continuo. El compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en heptano se almacenó en un recipiente 907a y se suministró a la entrada del conducto 905 de flujo continuo a través de un conducto 907 de flujo continuo. El intermedio de reacción que fluye fuera de la salida del conducto 905 de flujo continuo luego se recolectó en un recipiente 910 que contenía cloruro de zinc. Los conductos 901-907 de flujo continuo se colocaron en un baño de enfriamiento 909, y el recipiente 910 también se colocó en un baño de enfriamiento. El recipiente 901a se acopló de forma fluida al conducto 901 de flujo continuo a través de una válvula 901b; el recipiente 902a se acopló de forma fluida al conducto 902 de flujo continuo a través de una válvula 902b; el recipiente 906a se acopló de forma fluida al conducto 906 de flujo continuo a través de una válvula 906b; y el recipiente 907a se acopló de forma fluida al conducto 907 de flujo continuo a través de una válvula 907b. Los recipientes 901a, 902a, 906a, y 907a eran recipientes presurizados. Las tasas de flujo de los varios reactivos que fluyen fuera de los recipientes se ajustaron a través de las válvulas 901b, 902b, 906b, y 907b correspondientes.

La configuración de flujo continuo utilizada en el Ejemplo 7 se puede elaborar de tubería en espiral de acero inoxidable. Los conductos 901 y 902 de flujo continuo tenían de aproximadamente 0.5 m en longitud, el conducto 903 de flujo continuo tenía 6 m en longitud, el conducto 904 de flujo continuo tenía en el rango de aproximadamente 1.5 m a 3 m en longitud, el conducto 905 de flujo continuo tenía aproximadamente 6 m en longitud, el conducto 906 de flujo continuo tenía aproximadamente 0.5 m en longitud, y el conducto 907 de flujo continuo tenía aproximadamente 0.5 m en longitud. La Tabla 7 muestra los parámetros de reacción utilizados en el proceso de flujo continuo. La longitud y los diámetros de la tubería se pueden ajustar según la escala de los experimentos y las condiciones de reacción. La relación molar relativa de n-butil litio con el Compuesto 1 como se enumera en la tabla puede tener una desviación máxima de 0.2.

Tabla 7 El proceso de flujo continuo se realizó utilizando los siguientes parámetros:

Parámetro	Punto de ajuste
Concentración de la solución del Compuesto 1 [%]	38.0
Concentración del Compuesto 1 en THF [%]	29.0
Tasa de flujo del Compuesto 1 [g/min]	3.2
Tasa de flujo del Compuesto 1 [mmol/min]	2.0
Solución de concentración de n-BuLi [%]	25.0
Tasa de flujo de la solución n-BuLi [g/min]	0.7
Tasa de flujo de n-BuLi [mmol/min]	2.7
Relación molar de n-BuLi a Compuesto 1	1.4
Concentración de diclorometano en THF [%]	39
Relación molar relativa de diclorometano a n-BuLi	3
Cantidad de cloruro de zinc	0.70 kg ZnCl ₂ /kg del compuesto de la fórmula (IIa) o (IIb)
Relación molar de ZnCl ₂ a Compuesto 1	2.4
Concentración de ZnCl ₂ en THF [%]	11.8
Temperatura de ZnCl ₂ en solución de THF (°C)	-25 °C
Temperatura para baño de enfriamiento 1011	-75 °C

5 Se utilizó IPC para determinar la conversión de la reacción, y la solución de reacción se evaluó en base a la presencia del compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) o la presencia de un producto secundario de cloro. Cuando la cantidad del compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) excedió el límite, se aumentó el flujo de n-BuLi. Cuando la cantidad del producto secundario de cloro excedió el límite, el flujo de n-BuLi disminuyó.

10 El intermedio de reacción que se trató con ZnCl₂ se purificó luego mediante extracción y destilación. La primera extracción se realizó utilizando HCl 1M sin demora debido a la estabilidad del producto extraído. El ensayo de compuesto (Ia) o (Ib) se redujo significativamente en 24 h. El perfil de impurezas casi no cambió. La segunda extracción se realizó utilizando HCl 1M a temperatura ambiente. La tercera extracción se realizó utilizando NaHCO₃ al 5% para neutralizar el HCl ya que todos los grupos de protección son lábiles al ácido. La cuarta extracción se realizó con agua a temperatura ambiente. El producto de la cuarta extracción fue bastante estable a temperatura ambiente. Después de la cuarta extracción, el producto se sometió a destilación a presión reducida a 50°C. El proceso de flujo continuo para la producción del compuesto A descrito en el Ejemplo 7 ha logrado una buena reproducibilidad y ha proporcionado un alto rendimiento y una alta selectividad.

20 Ejemplo 8

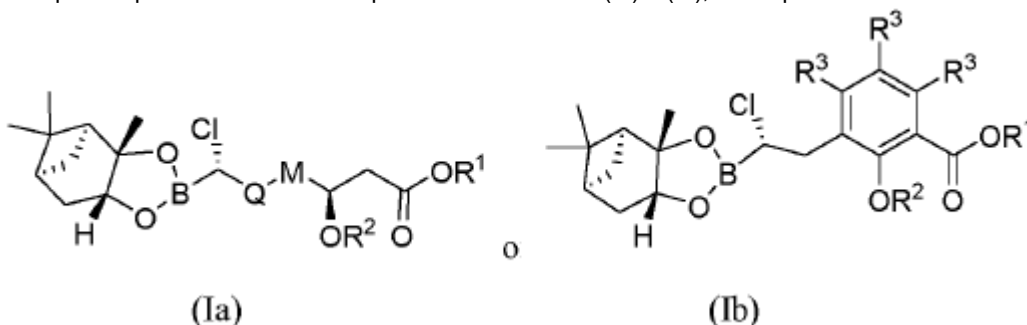
25 Se realizaron varias producciones a gran escala utilizando el proceso descrito en el Ejemplo 7. Los parámetros de reacción se han escalado proporcionalmente en base a la cantidad de materiales de partida. Los resultados de producción para el compuesto B se resumen en la Tabla 8 a continuación. El proceso de flujo continuo descrito en el Ejemplo 7 se utilizó para producir más de 880 kg de Compuesto A bajo cGMP completo, demostrando así la aplicación exitosa del proceso descrito en este documento en una producción farmacéutica a gran escala.

Tabla 8. Producción a gran escala utilizando el proceso continuo del Ejemplo 7.

No.	Solución aislada (kg)	Rendimiento (%)	Impurezas totales (% de área)
1	162	91	2.0
2	164	95	1.6
3	160	89	2.0
4	156	94	1.5
5	153	93	1.6
6	151	93	1.6
7	153	92	1.7
8	154	94	1.5
9	139	91	1.3
10	160	92	1.1
11	153	91	1.9
12	137	78	2.6

REIVINDICACIONES

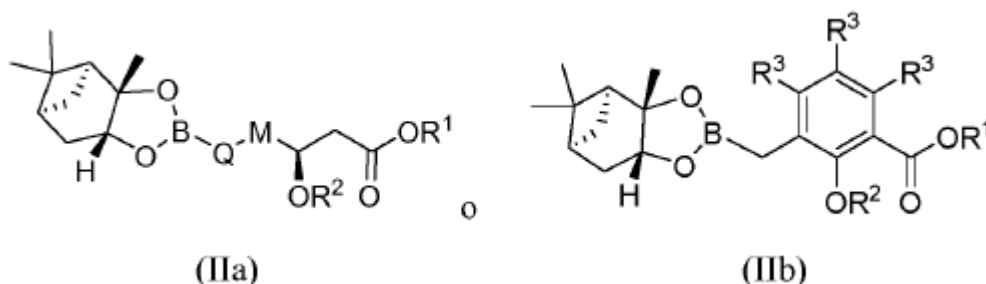
1. Un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib), en el que:



- 5 Q es $-(CH_2)_n-$;
M es $-CH_2-$ o $-CH=CH-$; n es 1 o 2;
R¹ es un grupo de protección carboxilo;
R² es un grupo de protección hidroxilo; o
10 R¹ y R² junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, $-OH$, halógeno, $-CF_3$, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₇, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, ciano, alcoxi alquilo C₁₋₆ (C_{1-C₆}), arilo C₆₋₁₀, sulfhidrilo (mercapto), y $-(CH_2)_m-Y'-(CH_2)_pM'$;
15 m y p son independientemente 0 a 3;
Y' se selecciona del grupo que consiste de $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-CR^{4a}R^{5a}$, y $-NR^{1a}$;
M' se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$; $-C(O)NR^{1a}OR^{3a}$; $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; $-NR^{1a}C(O)NR^{2a}R^{1b}$; $-NR^{1a}C(O)OR^{3a}$; $-NR^{1a}S(O)_2R^{3a}$; $-NR^{1a}S(O)_2NR^{2a}R^{1b}$; $-C(=NR^{1a})R^{4a}$; $-C(=NR^{1a})NR^{2a}R^{1b}$; $-NR^{1a}CR^{4a}(=NR^{2a})$; $-NR^{1a}C(=NR^{2a})NR^{1b}R^{2b}$; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de, $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$, y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$, y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$, y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$, y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; y heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$, y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$;
20 cada R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} y R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de $-H$, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, $-COOH$, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;
25 cada R^{4a} y R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de $-H$, $-OH$, $-COOH$ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

40 el proceso comprende:

- proporcionar un primer flujo continuo de alquil litio;
proporcionar un flujo continuo de diclorometano;
45 combinar el primer flujo continuo de alquil litio y el flujo continuo de diclorometano en una entrada de un primer conducto de flujo continuo para proporcionar un flujo continuo de un primer intermedio de reacción en una salida del primer conducto de flujo continuo;
proporcionar un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);

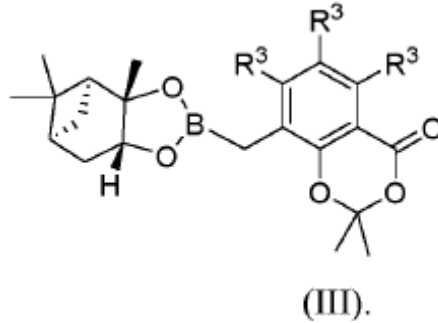


- 5 combinar el flujo continuo del primer intermedio de reacción y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en una entrada de un segundo conducto de flujo continuo para proporcionar un segundo intermedio de reacción en una salida del segundo conducto de flujo continuo; y recolectar el segundo intermedio de reacción en la salida del segundo conducto de flujo continuo y tratar con un ácido de Lewis para proporcionar el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib).
- 10 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el segundo intermedio de reacción se recolecta en un recipiente y el recipiente no tiene flujo de salida continuo.
- 15 3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en el que la proporción de un primer flujo continuo de alquil litio comprende adicionalmente proporcionar un flujo continuo de tetrahidrofurano; proporcionar un segundo flujo continuo de alquil litio; y combinar el flujo continuo de tetrahidrofurano y el segundo flujo continuo de alquil litio en una entrada de un tercer conducto de flujo continuo para formar el primer flujo continuo de alquil litio; y en el que el primer flujo continuo de alquil litio es un flujo continuo de alquil litio en hexano y tetrahidrofurano.
- 20 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el segundo flujo continuo de alquil litio está en heptano; en el que el flujo continuo de diclorometano es un flujo continuo de diclorometano en tetrahidrofurano, y en el que el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en heptano.
- 25 5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el alquil litio, el diclorometano, el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb), y el ácido de Lewis contienen menos de 0.5% de agua, en el que el alquil litio es n-butil litio y el ácido de Lewis es cloruro de zinc.
- 30 6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende al menos una etapa seleccionada de:
1) enfriar previamente al menos un agente seleccionado del alquil litio, el diclorometano, y el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) a una temperatura en el rango de -80°C a -65°C, preferiblemente -70°C antes de la combinación del primer flujo continuo de alquil litio y el flujo continuo de diclorometano;
2) enfriar previamente el ácido de Lewis a una temperatura de -20°C antes del tratamiento,
3) mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura en el rango de -80°C a -65°C, preferiblemente a -70°C; y
35 4) mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el rango de -80°C a -65°C preferiblemente a -70°C.
- 40 7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación molar de alquil litio con clorometano está en el rango de 1:1 a 1:10, preferiblemente 1:3 a 1:4; en el que la relación molar de alquil litio con clorometano es 1:3 a 1:4, preferiblemente 0.5:1 a 5:1; en el que la relación molar de alquil litio con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de 0.5:1 a 5:1, preferiblemente 1:1 a 1.2:1; y en el que la relación molar de ácido de Lewis con el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) está en el rango de 0.5:1 a 5:1, preferiblemente 1:1 a 1.5:1.
- 45 8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende al menos una de la etapa seleccionada de: 1) hacer fluir el alquil litio en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de 0.1 mmol/min a 5.0 mmol/min, preferiblemente 0.8 mmol/min a 2.7 mmol/min; 2) hacer fluir el diclorometano en el primer conducto de flujo continuo a una tasa de flujo de 1 mmol/min a 5 mmol/min, preferiblemente 2.5 mmol/min a 3.0 mmol/min; y 3) hacer fluir el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en el segundo conducto de flujo continuo a una
50 tasa de flujo de 0.1 mmol/min a 5 mmol/min, preferiblemente 2.0 mmol/min.
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el tratamiento del segundo intermedio de reacción con el cloruro de zinc no se realiza en un conducto de flujo continuo.
- 55 10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente al menos una etapa seleccionada de:

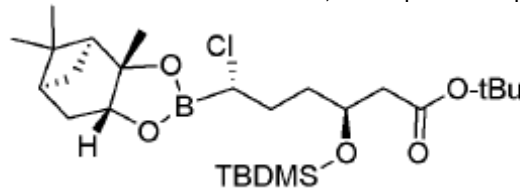
- 1) combinar alquil litio en heptano y tetrahidrofurano para preparar una solución madre de alquil litio para el primer flujo continuo de alquil litio y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de alquil litio;
- 2) preparar una solución madre de alquil litio en heptano y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de alquil litio en heptano;
- 3) preparar una solución madre de tetrahidrofurano y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de tetrahidrofurano;
- 4) combinar diclorometano y tetrahidrofurano para proporcionar una solución madre de diclorometano para el flujo continuo de diclorometano y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de diclorometano;
- 5) combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y heptano para proporcionar una solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y presurizar un recipiente que comprende el compuesto de la solución madre de la Fórmula (IIa) o (IIb); y
- 6) combinar el ácido de Lewis y tetrahidrofurano para proporcionar una solución madre de ácido de Lewis y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de ácido de Lewis.

11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende producir un compuesto de la Fórmula (Ia), en el que M es -CH=CH- y n es 1, o M es -CH₂- y Q es -CH₂- o -CH₂-CH₂-; o producir un compuesto de la Fórmula Ib, en la que R¹ es tert-butildimetilsililo y R² es tert-butilo.

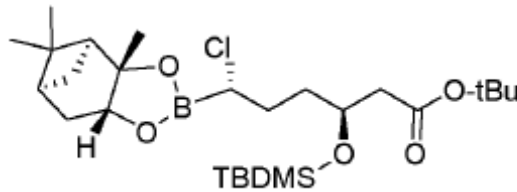
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende producir un compuesto de la Fórmula Ib en la que el compuesto de la Fórmula Ib tiene una estructura de la Fórmula III:



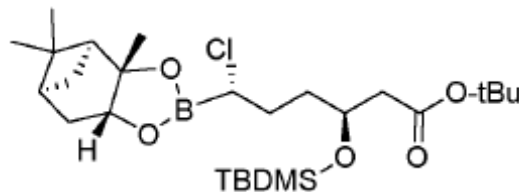
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de la Fórmula Ia es:



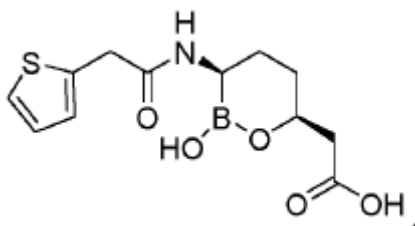
14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de la Fórmula Ia tiene la estructura de



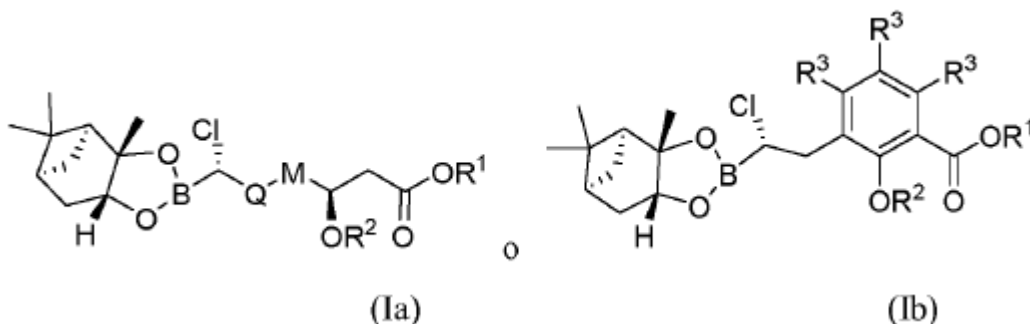
y el proceso comprende adicionalmente utilizar



para producir



15. Un aparato para la producción de un compuesto de la Fórmula Ia o Ib,



5

en la que:

Q es $-(CH_2)_n-$;

M es $-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

10 n es 1 o 2;

R¹ es un grupo de protección carboxilo;

R² es un grupo de protección hidroxilo;

o R¹ y R² junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

15 cada R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, halógeno, -CF₃, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, carbociclilo C₃₋₇, heterociclilo de 5 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, ciano, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), ariloxi C₆₋₁₀, sulfhidrilo (mercapto), y $-(CH_2)_m-Y'-(CH_2)_pM'$; m y p son independientemente 0 a 3;

Y' se selecciona del grupo que consiste de -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -O-, -CR^{4a}R^{5a}-, y -NR^{1a}-;

20 M' se selecciona del grupo que consiste de -C(O)NR^{1a}R^{2a}-, -C(O)NR^{1a}OR^{3a}-, -NR^{1a}C(O)R^{4a}-, -NR^{1a}C(O)NR^{2a}R^{1b}-, -NR^{1a}C(O)OR^{3a}-, -NR^{1a}S(O)₂R^{3a}-, -NR^{1a}S(O)₂NR^{2a}R^{1b}-, -C(=NR^{1a})R^{4a}-, -C(=NR^{1a})NR^{2a}R^{1b}-, -NR^{1a}CR^{4a}(=NR^{2a}); -NR^{1a}C(=NR^{2a})NR^{1b}R^{2b}; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; cicloalquilo C₃₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a}; heterociclilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁₋₄, -OR^{3a}, -NR^{1a}R^{2a}, halógeno, -C(O)NR^{1a}R^{2a}, y -NR^{1a}C(O)R^{4a};

30 cada R^{1a}, R^{2a}, R^{1b} y R^{2b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

35 R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, -alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido-COOH, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; y

40 cada R^{4a} y R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -H, -OH, -alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

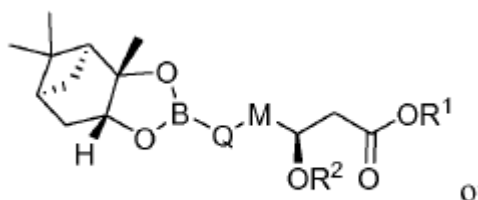
el aparato comprende:

45 un primer recipiente que tiene una salida y que comprende alquil litio;

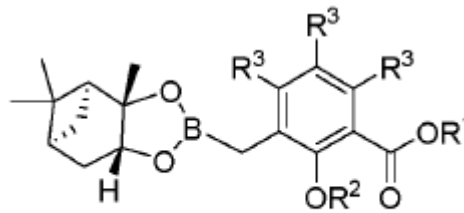
un segundo recipiente que tiene una salida y que comprende diclorometano;

un primer conducto de flujo continuo que comprende una entrada y una salida, en el que la entrada del primer conducto de flujo continuo se acopla de forma fluida a la salida del primer recipiente y la salida del segundo recipiente;

un tercer recipiente que tiene una salida y que comprende un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb);



(IIa)



(IIb)

5

un segundo conducto continuo que comprende una entrada y una salida, en el que la entrada del segundo conducto continuo se acopla de forma fluida a la salida del primer conducto de flujo continuo y la salida del tercer recipiente;

10 un cuarto recipiente que tiene una entrada acoplada de forma fluida a la salida del segundo conducto de flujo continuo y que comprende un ácido de Lewis.

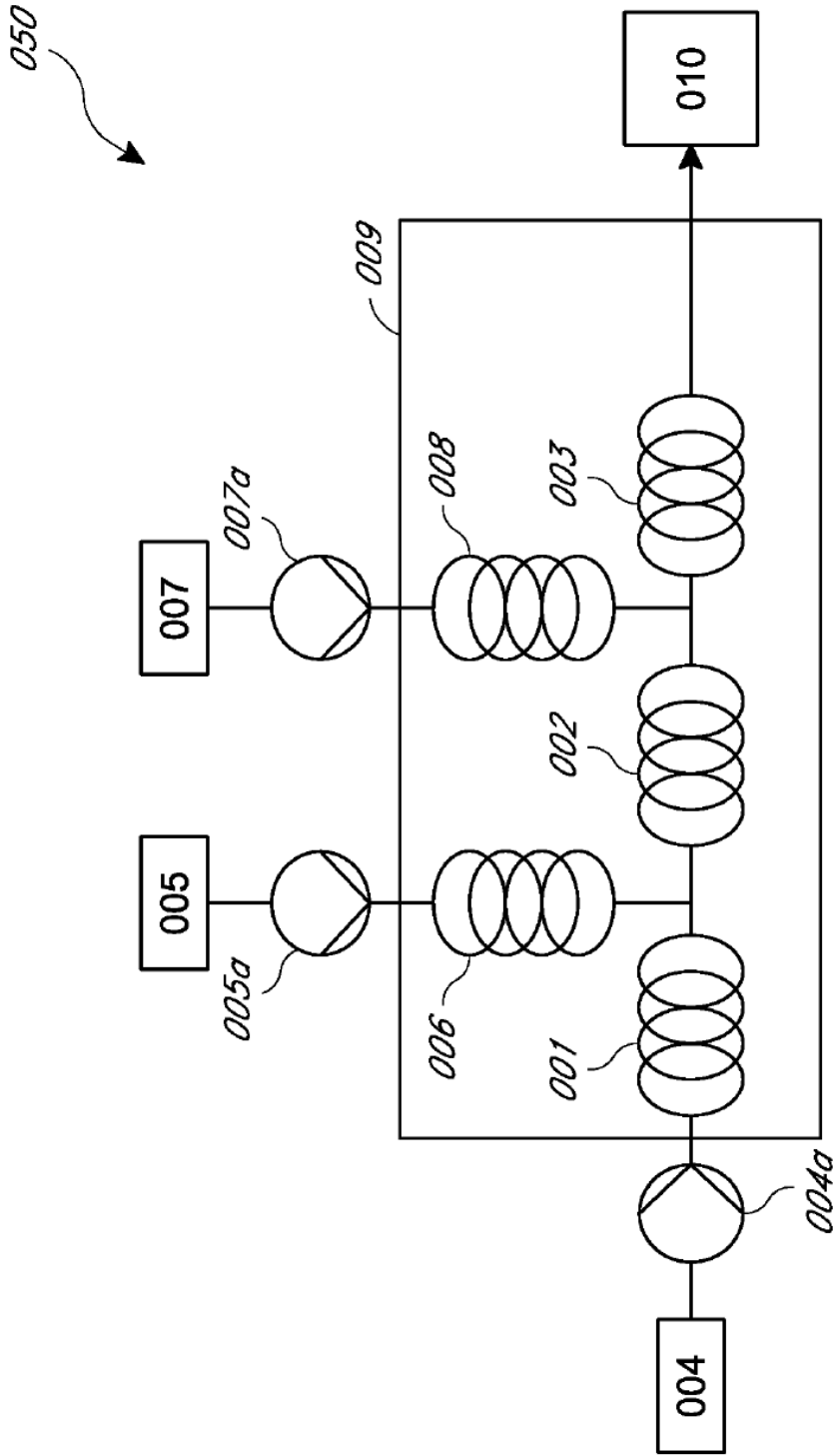


FIG. 1

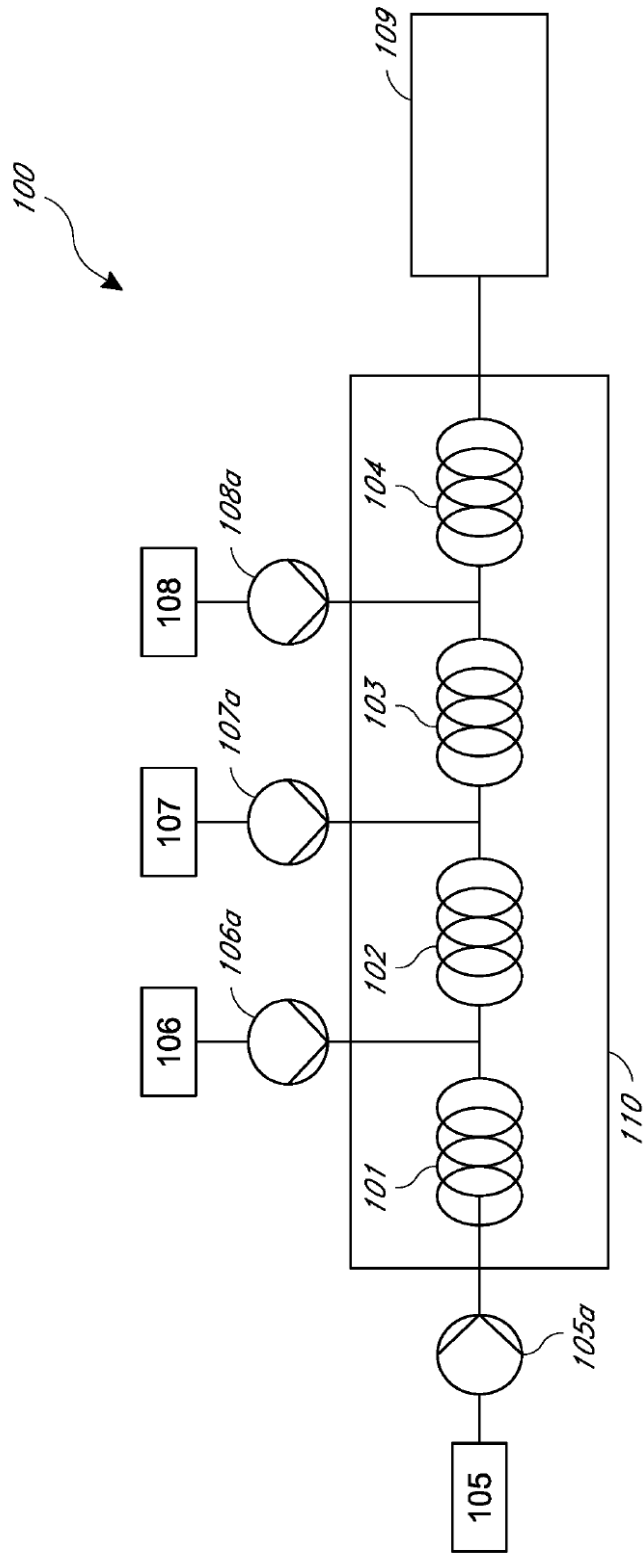
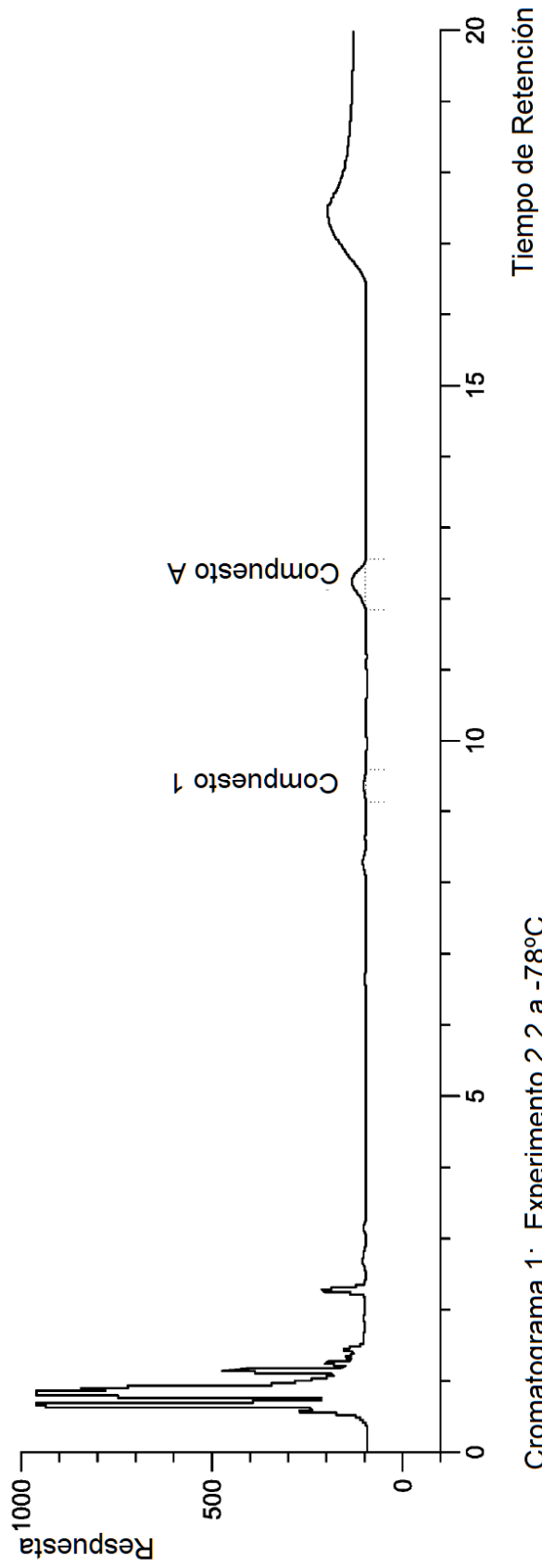
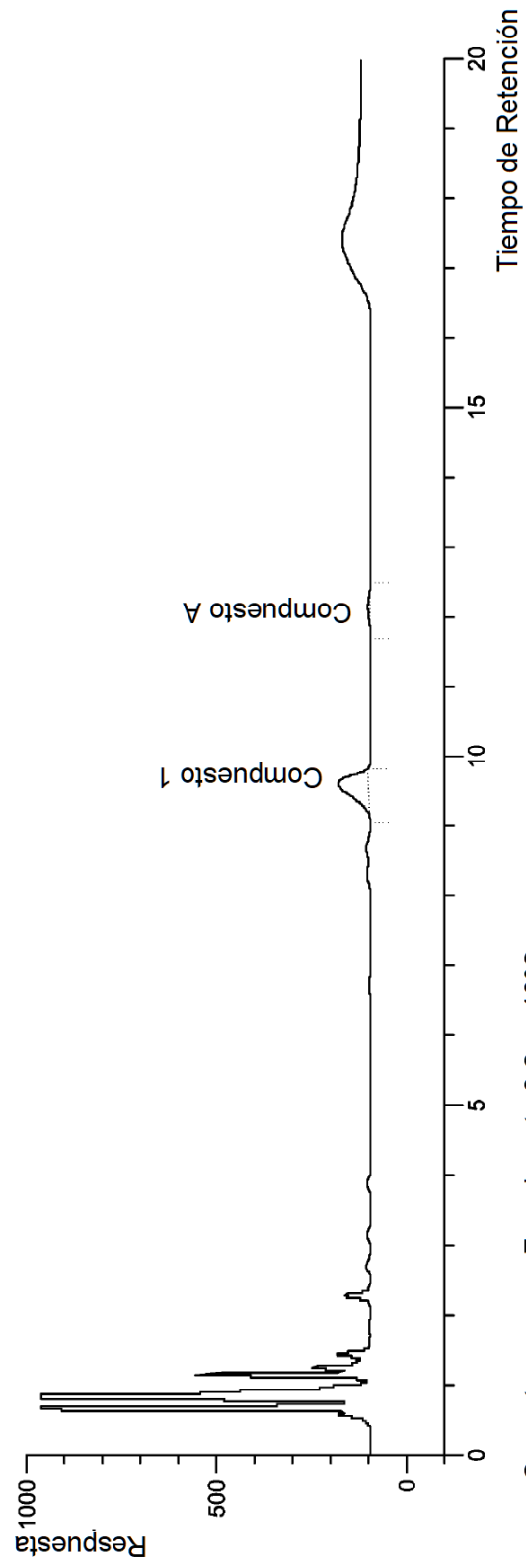


FIG. 2



Cromatograma 1: Experimento 2.2 a -78°C

FIG. 3A



Cromatograma 2: Experimento 3.2 a -40°C

FIG. 3B

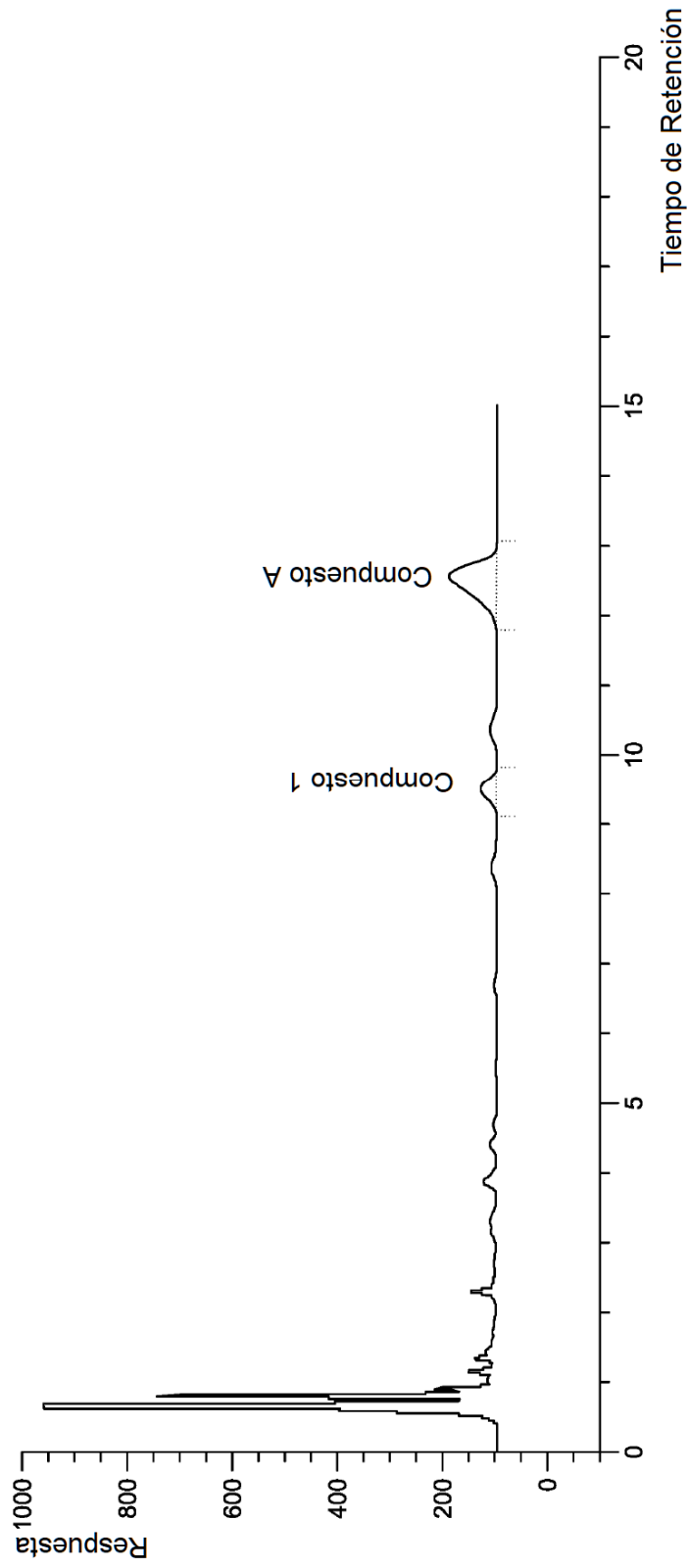


FIG. 4

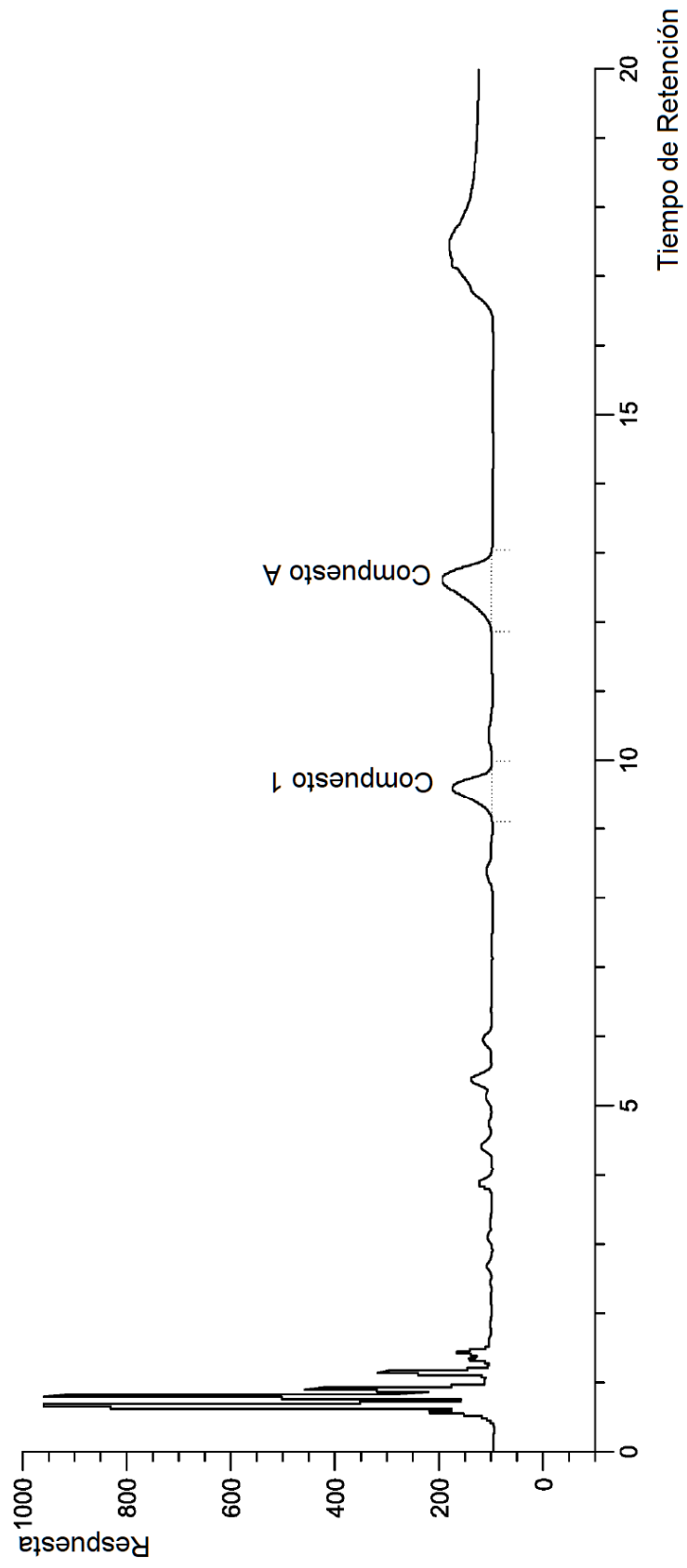


FIG. 5

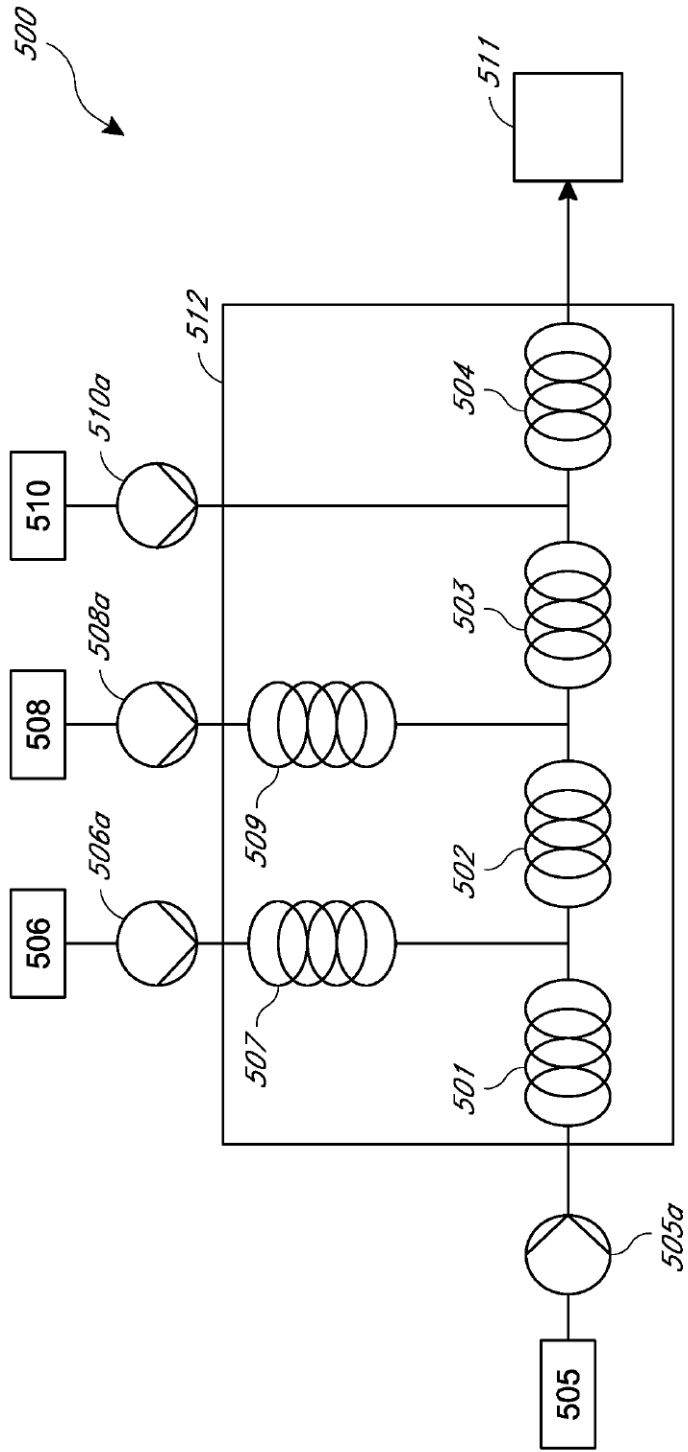


FIG. 6

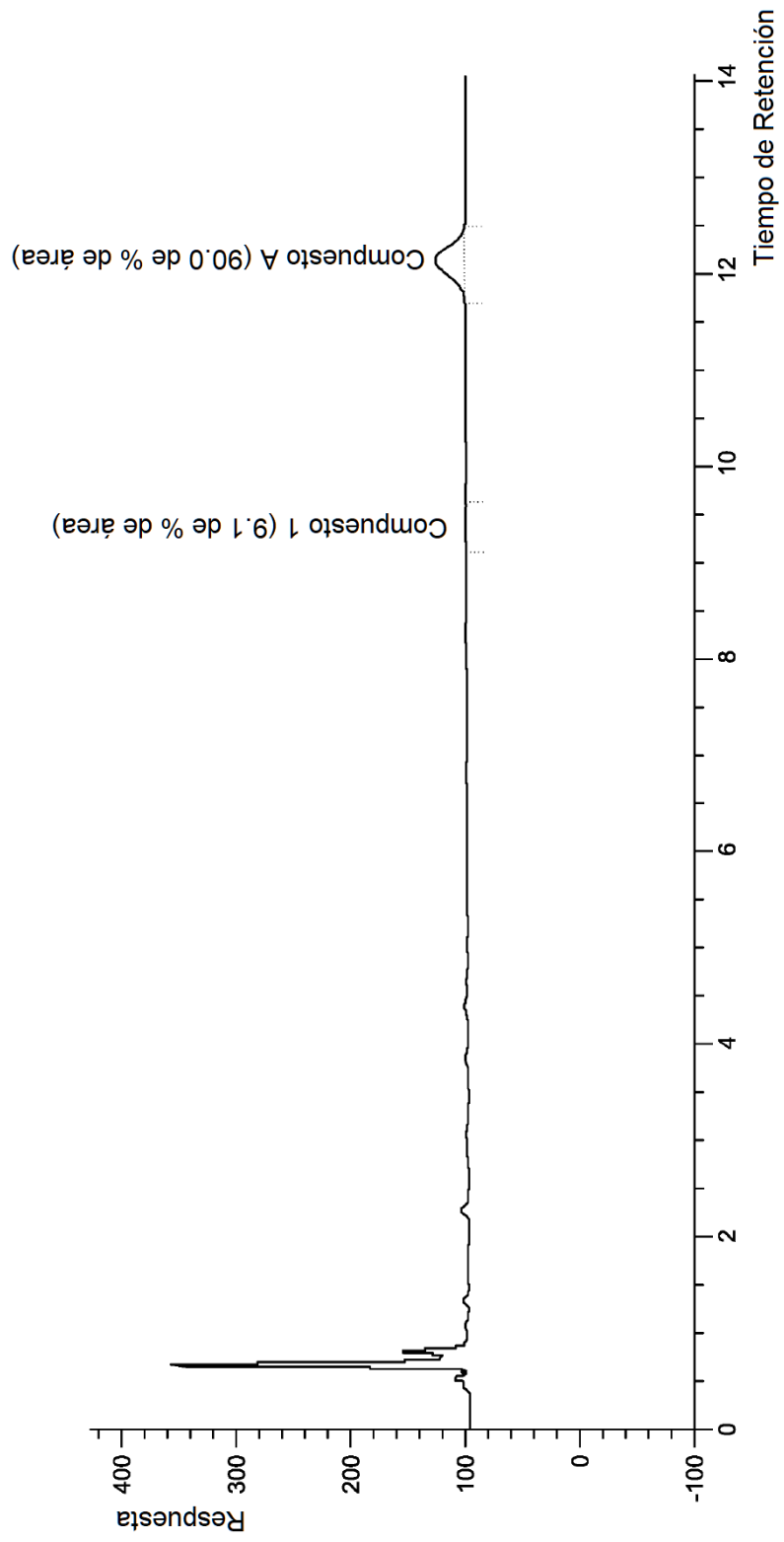


FIG. 7

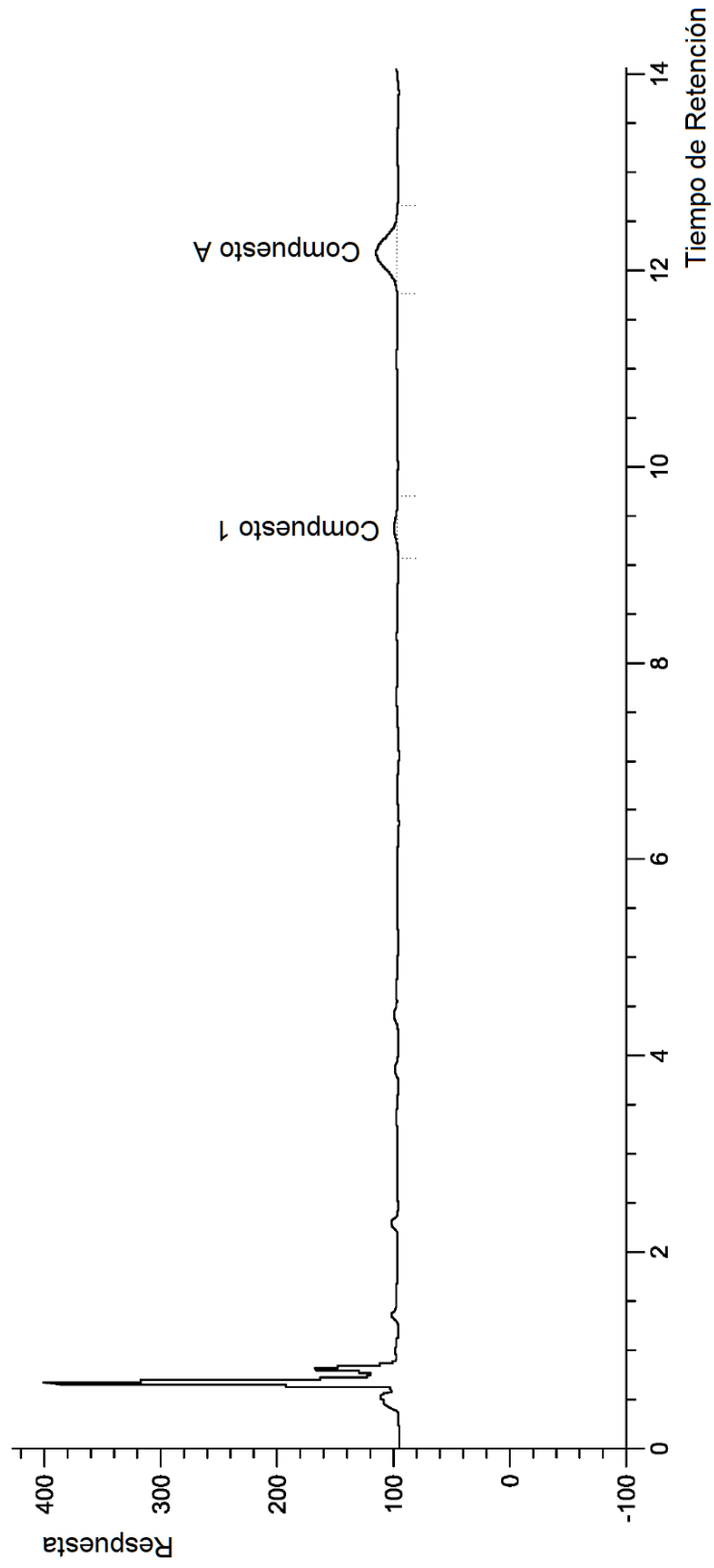


FIG. 8

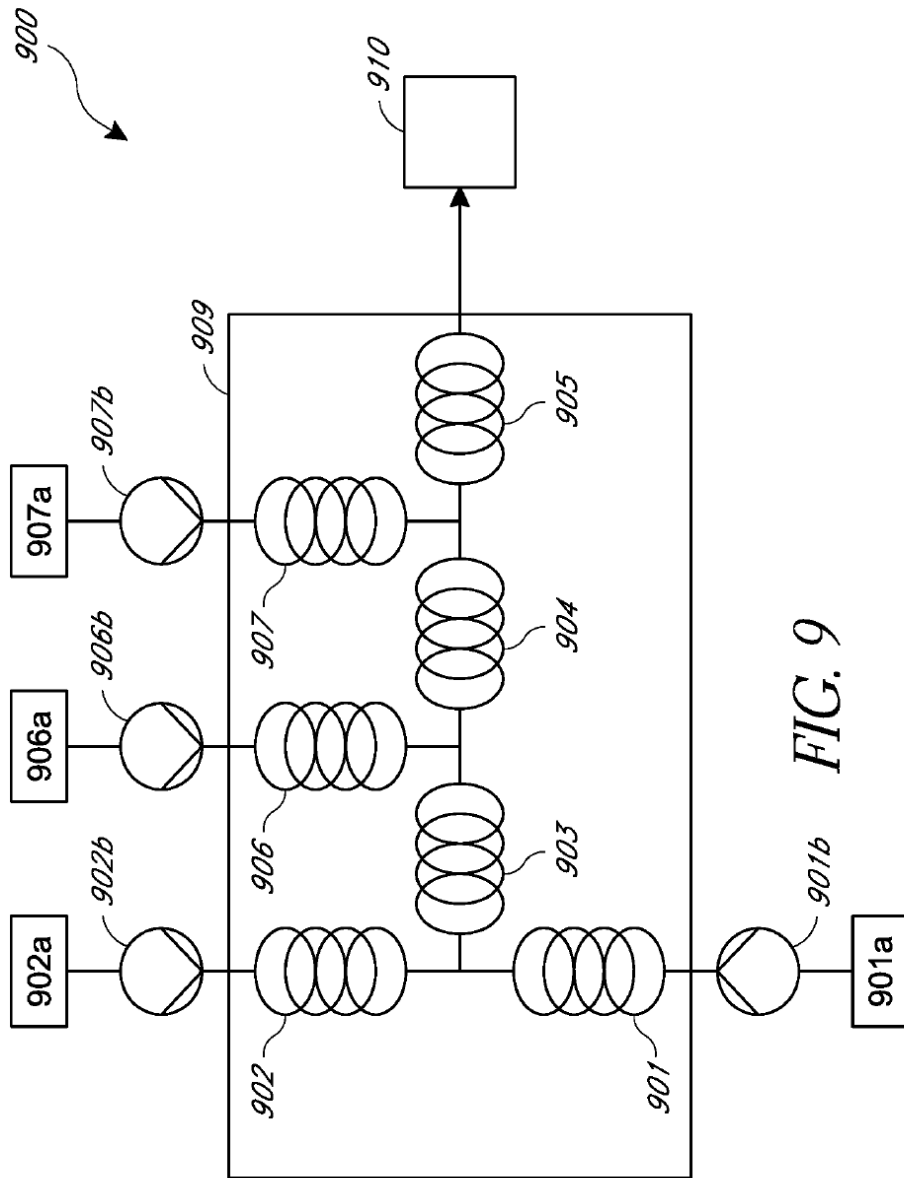


FIG. 9