

APARATO Y PROCESO DE FLUJO CONTINUO PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADO DE ÁCIDO BORÓNICO

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA A SOLICITUD DE PRIORIDAD

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/453,408, presentada el 1 de febrero de 2017, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.

DECLARACIÓN CON RELACIÓN A LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CON FINANCIACIÓN FEDERAL

10

La presente invención se realizó con apoyo del gobierno de acuerdo con el contrato HHSO100201400002C otorgado por el Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos. El gobierno tiene determinados derechos sobre la invención.

15

ANTECEDENTES

Campo

- La presente descripción se refiere a un proceso de flujo continuo para la producción de derivados de ácido borónico. Más particularmente, se refiere a un
20 proceso de flujo continuo para la producción a gran escala de derivados de ácido borónico.

Descripción de la técnica relacionada

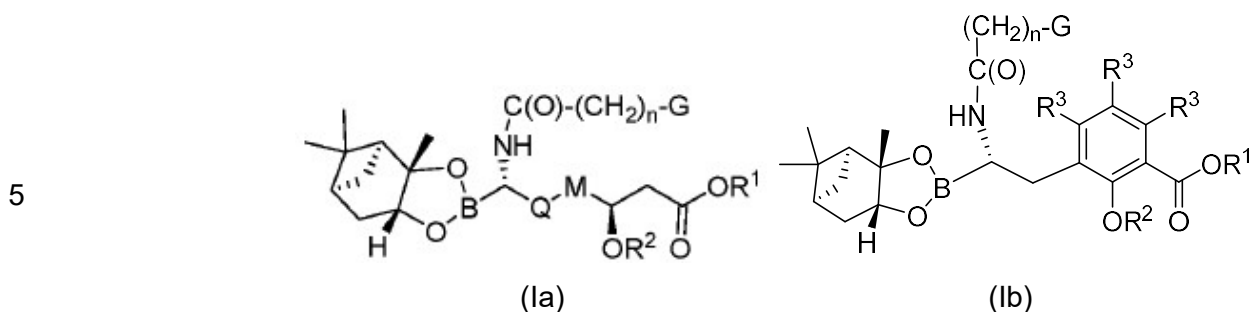
- Los derivados de ácido borónico son útiles como potenciadores de compuestos antimicrobianos. Algunos métodos para la síntesis de éster α -acilamidoborónico
25 incluyen la adición de la sal de litio de una amina y el reordenamiento seguido por una reacción de acoplamiento de amida. Sin embargo, el mantenimiento de temperatura baja, la exclusión de agua y el control cuidadoso de la estequiometría de los reactivos son necesarios para obtener buenos resultados. Estas
30 características hacen que la reacción sea difícil de realizar de manera satisfactoria a escala de producción, y limitan la disponibilidad de los compuestos de ácido y éster borónico importantes en términos farmacéuticos. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un proceso para la sencilla producción aumentada de derivados de ácido α -acilamidoborónico.

35

COMPENDIO

Algunas modalidades se refieren a un proceso para la producción de un

compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal de este,



donde:

10

Q es $-(CH_2)_m-$;

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

15

m es 1 o 2;

R^1 es un grupo protector carboxilo;

R^2 es un grupo protector hidroxilo; o

20

R^1 y R^2 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de cinco miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

25 cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, $-OH$, halógeno, $-CF_3$, alquenilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_7 , heterociclilo de 5-10 miembros, arilo C_6-10 , heteroarilo de 5-10, ciano, alcoxi C_1-C_6 alquilo(C_1-C_6), ariloxi C_6-10 , sulfhidrido (mercapto) y $-(CH_2)_m-Y'-(CH_2)_pM'$;

m y p son independientemente 0 a 3;

30

Y' se selecciona del grupo que consiste en $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-CR^{4a}R^{5a}-$ y $-NR^{1a}-$;

35 M' se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$; $-C(O)NR^{1a}OR^{3a}$; $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; $-NR^{1a}C(O)NR^{2a}R^{1b}$; $-NR^{1a}C(O)OR^{3a}$; $-NR^{1a}S(O)_2R^{3a}$; $-NR^{1a}S(O)_2NR^{2a}R^{1b}$; $-C(=NR^{1a})R^{4a}$; $-C(=NR^{1a})NR^{2a}R^{1b}$; $-NR^{1a}CR^{4a}(=NR^{2a})$; $-NR^{1a}C(=NR^{2a})NR^{1b}R^{2b}$; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes

que se seleccionan del grupo que consiste en $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$ y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, halógeno, $-C(O)NR^{1a}R^{2a}$ y $-NR^{1a}C(O)R^{4a}$; arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con 0-2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, 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 que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, 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 que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , $-OR^{3a}$, $-NR^{1a}R^{2a}$, 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 selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, alquilo $-C_{1-10}$ opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquilo $C_{1-10}-COOH$ opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido; y

cada R^{4a} y R^{5a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-H$, $-OH$, alcoxilo opcionalmente sustituido, alquilo $-C_{1-10}$ opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 0 a 3;

G se selecciona del grupo que consiste en $-NR^1R^2$, $-N_3$, $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2NR^1R^2$, $-SR^3$, $-OR^3$, $-NR^1C(O)R^5$, $-C(=NOR^3)-X$, $C(=NOR^3)-Z$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^1(OR^3)$, $-NR^1(OR^3)$, $-NR^1C(O)R^5$, $-NR^1C(O)NR^2R^{1a}$, $-NR^1C(O)OR^3$, $-NR^1S(O)_2R^3$, $-NR^1S(O)_2NR^2R^{1a}$, $-NR^1NR^2R^{1a}$, $-C(O)NR^1NR^2R^{1a}$, $-S(O)_2NR^1NR^2R^{1a}$,

Z se selecciona de cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

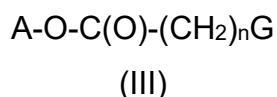
donde el proceso comprende:

20 proporcionar un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) o una sal de este;



35 pasar el primer intermedio de reacción a una segunda temperatura para proporcionar un segundo intermedio de reacción; y
combinar el segundo intermedio de reacción y un compuesto de la Fórmula (III) posterior al segundo conducto de flujo continuo para proporcionar el compuesto de

la Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal de este



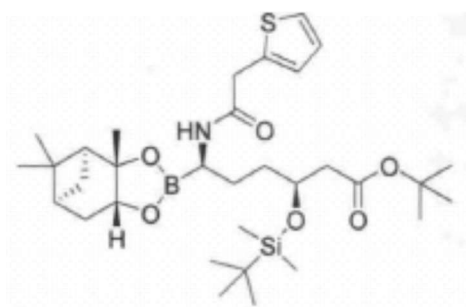
5

donde A es un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, carbociclilo C₃₋₇, o heterociclilo de 5-10 miembros.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA MODALIDAD PREFERIDA

- 10 La tecnología descrita se refiere a un proceso de flujo continuo para la producción de derivados de ácido borónico. El proceso permite la producción continua de derivados de ácido borónico con un rendimiento elevado y etapas simplificadas. En particular, el proceso permite específicamente la producción de un intermedio de reacción clave en un proceso para preparar derivados de ácido borónico útiles.
- 15 En algunas modalidades, el intermedio de reacción tiene la estructura del Compuesto A:

20



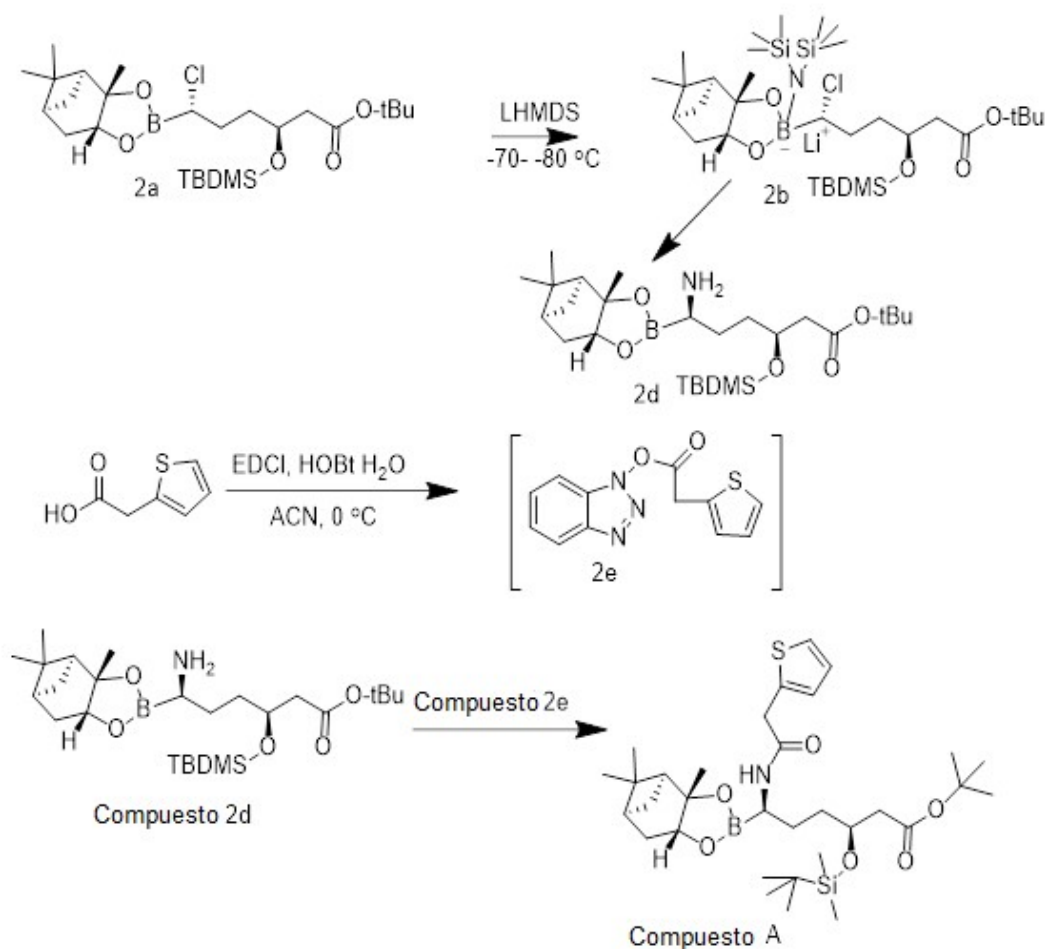
Compuesto A

25

El proceso de lote para la síntesis del Compuesto A implica una reacción de adición/ordenamiento mediada por LHMDs del compuesto 2a, seguida por una reacción de acoplamiento de amida mediada por EDCI/HOBt del compuesto 2d con un éster (por ejemplo, un compuesto de ácido tienilacético 2e), como se muestra en el Esquema 1.

30

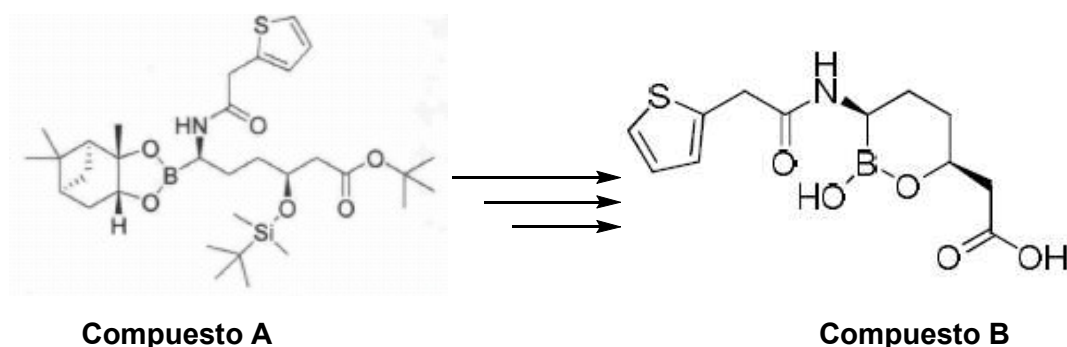
Esquema 1. Síntesis del compuesto A



El proceso continuo descrito en la presente permite la síntesis continua de un primer intermedio de reacción (por ejemplo, compuesto 2b) y un segundo intermedio de reacción (por ejemplo, compuesto 2d), con una conversión alta o completa del reactivo de partida, el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) (por ejemplo, compuesto 2a). Debido a la conversión completa del reactivo de partida (por ejemplo, compuesto 2a), el flujo continuo que contiene el segundo intermedio de reacción (por ejemplo, compuesto 2d) puede agregarse directamente a un recipiente que tiene un compuesto de la Fórmula III (por ejemplo, compuesto 2e) o los reactivos utilizados para producir un compuesto de la Fórmula III (por ejemplo, amidación mediada por HOBT/EDCI con un ácido 2-tienilacético para producir el compuesto 2e). Por lo tanto, el proceso descrito en la presente permite la síntesis del compuesto A a partir del compuesto de material de partida de la Fórmula (IIa) o (IIb) sin necesidad de separar o purificar el intermedio de reacción o el compuesto de la Fórmula III (por ejemplo, el compuesto de intermedio de reacción 2d y/o el compuesto de la Fórmula III). Este proceso simplifica las etapas de síntesis y conlleva un aumento de la productividad. También conllevan una mejor capacidad de ampliación, eficiencia energética, menor tiempo de producción y necesidad de menos recipientes de reacción.

Algunas modalidades incluyen la producción del segundo intermedio de reacción (por ejemplo, compuesto 2d) y el compuesto de la Fórmula (III) (por ejemplo, compuesto 2e) en paralelo, que luego se pueden hacer reaccionar juntos para producir un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) (por ejemplo, Compuesto A) sin necesidad de purificar cada compuesto antes de la reacción. El proceso descrito en la presente conlleva una mejor capacidad de ampliación y eficiencia energética, así como un ahorro del tiempo de reacción y de recipientes de reacción. En algunas modalidades, el proceso funciona en condiciones criogénicas; sin embargo, es posible evitar las temperaturas de reacción por debajo de -70 °C utilizadas para la producción por lotes. En algunas modalidades, es posible utilizar temperaturas de -30 °C para proporcionar un proceso más fácilmente ampliable con mejor capacidad de reproducción y mayor rendimiento. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) (por ejemplo, compuesto 2a) podría llevarse a conversión completa, y el flujo de reacción que contiene el segundo intermedio de reacción (por ejemplo, compuesto 2d) puede agregarse directamente a un recipiente de reacción en el cual se produce el compuesto de la Fórmula (III) sin necesidad de purificar el segundo intermedio de reacción o el compuesto de la Fórmula (III) antes de la reacción de ambos juntos.

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



En un proceso por lotes, todas las operaciones se realizan en etapas sucesivas que utilizan uno o más reactores, y el aumento en la escala de producción en una producción por lotes a menudo genera un menor rendimiento, mayor nivel de impurezas y escasa capacidad de reproducción y selectividad de estereoisómeros. Además, los grandes volúmenes del reactor también se pueden corresponder con un aumento de la inversión 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 pueden ajustarse fácil y rápidamente algunos de los parámetros de reacción, tales como la velocidad de flujo, la relación molar y las temperaturas de reacción en función de un control simultáneo del producto de reacción. Por consiguiente, un proceso de producción continuo requiere volúmenes de equipos mucho más pequeños para lograr la misma capacidad de producción. Además, una operación continua ayuda a garantizar la calidad del producto. Asimismo, un proceso de flujo continuo puede ser preferible con respecto a un proceso por lotes convencional dado que mitigaría los riesgos asociados con la descomposición posiblemente peligrosa u otras reacciones secundarias de la amida de litio. Los menores períodos de permanencia en la configuración de flujo continuo pueden permitir el funcionamiento a mayores temperaturas. Además, el proceso continuo descrito en la presente logra la conversión completa o casi completa del segundo intermedio de reacción, lo que hace posible agregar el flujo continuo que contiene el segundo intermedio de reacción directamente al recipiente que contiene el compuesto de la Fórmula (III) sin una purificación o separación del segundo intermedio de reacción.

Un proceso de flujo continuo y el aparato para realizar el proceso de flujo continuo a menudo son complicados de diseñar y muy específicos de los tipos de producto de reacción y velocidad de producción. El proceso de flujo continuo descrito en la presente, al utilizar un proceso de flujo continuo para producir un intermedio de reacción y realizar la última etapa de amidación en un recipiente de flujo no continuo, ha demostrado una gran capacidad de reproducción y un rendimiento elevado en comparación con los otros tipos de procesos de flujo continuo que implican realizar la última etapa de inactivación dentro de un conducto de flujo continuo. De manera adicional, el proceso de flujo continuo descrito en la presente ha permitido la producción satisfactoria del compuesto de la Fórmula I, particularmente el compuesto A a gran escala con un rendimiento elevado.

Definiciones

La expresión «sustancialmente libre de agua», como se utiliza en la presente, se refiere a que se ha secado un producto usando métodos estándar conocidos en la técnica. En algunas modalidades, «sustancialmente libre de agua» se refiere a que el producto contiene menos de 0.5%, 1%, 3% o 5% de agua. En algunas

modalidades, «sustancialmente libre de agua» se refiere a que el producto contiene menos de 0.1% de agua o no contiene agua.

La expresión «conducto de flujo continuo», como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier tubería, tubo, canal, placa canalizada o cualquier otro recipiente con una forma adecuada para transportar fluidos en un proceso de flujo continuo.

La expresión «período de permanencia», como se utiliza en la presente, se refiere al tiempo necesario para que la mezcla de reacción o la solución madre fluya desde la entrada hasta la salida de un conducto de flujo continuo.

La expresión «acoplado térmicamente», como se utiliza en la presente, se refiere a un acoplamiento directo o indirecto entre dos objetos de una forma que facilite la transferencia de calor entre los dos objetos. Por ejemplo, cuando un recipiente o conducto de flujo continuo se acopla térmicamente a un baño de enfriamiento, el recipiente o conducto de flujo continuo puede sumergirse en el baño de enfriamiento para lograr una temperatura deseada.

La expresión «acoplado de forma fluida», como se utiliza en la presente, se refiere a que un primer componente está en comunicación fluida con otro componente.

Dicha comunicación fluida puede lograrse mediante la conexión directa o indirecta mediante válvulas, tuberías, transportadores, bombas, conductos y cualquier otro conector adecuado conocido por los expertos en la técnica.

Como se usan en la presente, «C_a a C_b» o «C_{a-b}», donde «a» y «b» son enteros se refieren a la cantidad de átomos de carbono en el grupo indicado. Es decir, el grupo puede contener de «a» a «b» átomos de carbono, inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo «alquilo C₁ a C₄» o «alquilo C₁₋₄» se refiere a todos los grupos alquilo que tienen 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-.

El término «halógeno» o «halo», como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo, donde se prefieren fluoro y cloro.

Tal como se utiliza en la presente, «alquilo» se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada completamente saturado (es decir, sin enlaces dobles

ni triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como «1 a 20» se refiere a cada número entero en el intervalo establecido; por ejemplo, «1 a 20 átomos de carbono» significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta e inclusive 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca la aparición del término «alquilo» donde no se indica ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. El grupo alquilo también puede ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede denominar «alquilo C₁₋₄» o denominaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, «alquilo C₁₋₄» indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares.

Tal como se utiliza en la presente, «alcoxi» se refiere a la fórmula –OR, donde R es un alquilo como se definió anteriormente, tal como «alcoxi C₁₋₉», que incluye, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, y similares.

Tal como se utiliza en la presente, «alquiltio» se refiere a la fórmula –SR, donde R es un alquilo como se definió anteriormente, tal como «alquiltio C₁₋₉» y similares, que incluye, de modo no taxativo, metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, 1-metiletilmercapto (isopropilmercapto), n-butilmercapto, iso-butilmercapto, sec-butilmercapto, terc-butilmercapto, y similares.

Tal como se utiliza en la presente, «alquenilo» se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles. El grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono, si bien la presente definición también abarca la aparición del término «alquenilo» donde no se designa un intervalo numérico. El grupo alquenilo también puede ser un alquenilo de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenilo también puede ser un alquenilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenilo de los compuestos se puede denominar «alquenilo C₂₋₄» o denominaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, «alquenilo C₂₋

4» indica que hay dos a cuatro átomos de carbono en la cadena alquenilo, es decir, la cadena alquenilo se selecciona del grupo que consiste en etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, buten-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, buten-4-ilo, 1-metil-propen-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 alquenilo típicos incluyen, de modo no taxativo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo, y similares.

Tal como se utiliza en la presente, «alquinilo» se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples. El grupo alquinilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono, si bien la presente definición también abarca la aparición del término «alquinilo» donde no se designa un intervalo numérico. El grupo alquinilo también puede ser un alquinilo de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquinilo también puede ser un alquinilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquinilo de los compuestos se puede denominar «alquinilo C₂₋₄» o denominaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, «alquinilo C₂₋₄» indica que hay dos a cuatro átomos de carbono en la cadena alquinilo, es decir, la cadena alquinilo se selecciona del grupo que consiste en etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-3-ilo, butin-4-ilo y 2-butinilo. Los grupos alquinilo típicos incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo, y similares.

Tal como se utiliza en la presente, «heteroalquilo» se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto de carbono, que incluye, de modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno y azufre, en la estructura principal de la cadena. El grupo heteroalquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, si bien la presente definición también abarca la aparición del término «heteroalquilo» donde no se designa un intervalo numérico. El grupo heteroalquilo también puede ser un heteroalquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo también puede ser un heteroalquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo heteroalquilo de los compuestos se puede denominar «heteroalquilo C₁₋₄» o denominaciones similares. El grupo heteroalquilo puede contener uno o más heteroátomos. Únicamente a modo de ejemplo, «heteroalquilo C₁₋₄» indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena heteroalquilo y adicionalmente uno o más heteroátomos en la estructura principal de la cadena.

El término «aromático» se refiere a un anillo o sistema anular con un sistema de electrones pi conjugado e incluye tanto grupos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) como aromáticos heterocíclicos (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que
5 comparten pares adyacentes de átomos) siempre que todo el sistema anular sea aromático.

Tal como se utiliza en la presente, «arilo» se refiere a un anillo aromático o sistema anular (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos
10 de carbono adyacentes) que contiene solamente carbono en la estructura principal del anillo. Cuando el arilo es un sistema anular, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo arilo puede tener 6 a 18 átomos de carbono, si bien la presente definición también abarca la aparición del término «arilo» donde no se designa un intervalo numérico. En algunas modalidades, el grupo arilo tiene 6 a
15 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede denominarse «arilo C₆₋₁₀», «arilo C₆ o C₁₀», o denominaciones similares. Ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, azuleno y antraceno.

Como se utilizan en la presente, «ariloxi» y «ariltio» se refieren a RO- y RS-,
20 donde R es un arilo como se definió anteriormente, tal como «ariloxi C₆₋₁₀» o «ariltio C₆₋₁₀» y similares, que incluye, de modo no taxativo, feniloxi.

Un «aralquilo» o «arilalquilo» es un grupo arilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo, tal como «aralquilo C₇₋₁₄» y similares, que incluye, de
25 modo no taxativo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y naftilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior (es decir, un grupo alquileo C₁₋₄).

Como se utiliza en la presente, «heteroarilo» se refiere a un anillo o sistema anular
30 aromático (es decir, dos o más anillos fusionados que comparten dos átomos adyacentes) que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto de carbono, que incluye, de modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno y azufre, en la estructura principal del anillo. Cuando el heteroarilo es un sistema anular, cada anillo en el sistema es aromático. El grupo heteroarilo puede tener 5-18 miembros
35 del anillo (es decir, la cantidad de átomos que conforman la estructura principal del anillo, incluidos los átomos de carbono y los heteroátomos), si bien la presente definición también abarca la aparición del término «heteroarilo» cuando no se

indica un intervalo numérico. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo tiene 5 a 10 miembros del anillo, o 5 a 7 miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede denominarse «heteroarilo de 5-7 miembros», «heteroarilo de 5-10 miembros» o una denominación similar. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, de modo no

- 5 taxativo, furilo, tienilo, ftalazinilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinlinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoindolilo y benzotienilo.
- 10 Un «heteroaralquilo» o «heteroarilalquilo» es un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo. Ejemplos incluyen, de modo no taxativo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo. En algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior (es decir, un grupo alquileo C₁₋₄).

15

Como se utiliza en la presente, «carbociclilo» se refiere a un anillo o sistema anular cíclico no aromático que contiene solamente átomos de carbono en la estructura principal del sistema anular. Cuando el carbociclilo es un sistema anular, dos o más anillos pueden unirse entre sí mediante una conexión fusionada,

20 puenteada o espiro. Los carbociclicos pueden presentar cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en un sistema anular no sea aromático. Por lo tanto, los carbociclicos incluyen cicloalquilos, cicloalquenos y cicloalquinos. El grupo carbociclilo puede tener 3 a 20 átomos de carbono, si bien la presente definición también abarca la aparición del término «carbociclilo»

25 donde no se designa un intervalo numérico. El grupo carbociclilo también puede ser un carbociclilo de tamaño medio que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. El grupo carbociclilo también puede ser un carbociclilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. El grupo carbociclilo se puede denominar «carbociclilo C₃₋₆» o denominaciones similares. Ejemplos de anillos carbociclilo incluyen, de modo no

30 taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidroindeno, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo y espiro[4.4]nonanilo.

Un «(carbocicli)alquilo» es un grupo carbociclilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo, tal como «(carbocicli)alquilo C₄₋₁₀» y similares, que

35 incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutiletilo, ciclopropilisopropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo, y similares. En

algunos casos, el grupo alquileo es un grupo alquileo inferior.

Tal como se utiliza en la presente, «cicloalquilo» se refiere a un anillo o sistema anular carbocíclico completamente saturado. Ejemplos incluyen ciclopropilo, 5 ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se utiliza en la presente, «cicloalqueno» se refiere a un anillo o sistema anular carbocíclico al menos con un enlace doble, donde ningún anillo en el sistema anular es aromático. Un ejemplo es ciclohexeno.

10

Como se utiliza en la presente, «heterocíclico» se refiere a un anillo o sistema anular cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo en la estructura principal del anillo. Los heterociclos pueden unirse entre sí mediante una conexión fusionada, puenteada o espiro. Los heterociclos pueden presentar 15 cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema anular no sea aromático. Los heteroátomos pueden estar presentes en un anillo aromático o no aromático en el sistema anular. El grupo heterocíclico puede tener 3 a 20 miembros del anillo (es decir, la cantidad de átomos que conforman la estructura principal del anillo, incluidos los átomos de carbono y los 20 heteroátomos), si bien la presente definición también abarca la aparición del término «heterocíclico» cuando no se indica un intervalo numérico. El grupo heterocíclico también puede ser un heterocíclico de tamaño medio que tiene de 3 a 10 miembros del anillo. El grupo heterocíclico también puede ser un heterocíclico que tiene de 3 a 6 miembros del anillo. El grupo heterocíclico se puede denominar 25 «heterocíclico de 3-6 miembros» o denominaciones similares. En heterociclos monocíclicos de seis miembros preferidos, uno o más heteroátomos se seleccionan de uno a tres de O, N o S, y en heterociclos monocíclicos de cinco miembros preferidos, uno o más heteroátomos se seleccionan de uno o dos heteroátomos que se seleccionan de O, N o S. Ejemplos de anillos heterocíclicos 30 incluyen, de modo no taxativo, azepino, acridino, carbazolo, cinnolino, dioxolano, imidazolino, imidazolidino, morfolino, oxirano, oxepano, tiepano, piperidino, piperazino, dioxopiperazino, pirrolidino, pirrolidono, pirrolidionilo, 4-piperidono, pirazolino, pirazolidino, 1,3-dioxino, 1,3-dioxano, 1,4-dioxino, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatino, 1,4-oxatiano, 2H-1,2-oxazino, trioxano, 35 hexahidro-1,3,5-triazino, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditio, 1,3-ditio, isoxazolino, isoxazolidino, oxazolino, oxazolidino, oxazolidinono, tiazolino, tiazolidino, 1,3-oxatiano, indolino, isoindolino, tetrahidrofuranilo,

tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, tiamorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo y tetrahidroquinolina.

5 Un «(heterocicli)alquilo» es un grupo heterociclilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo. Ejemplos incluyen, de modo no taxativo, imidazolinilmetilo e indoliniletilo.

10 Tal como se utiliza en la presente, «acilo» se refiere a $-C(=O)R$, donde R es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente. Ejemplos no taxativos incluyen formilo, acetilo, propanoílo, benzoílo y acrílo.

15 Un grupo «O-carboxi» se refiere a un grupo « $-OC(=O)R$ », donde R se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

20 Un grupo «C-carboxi» se refiere a un grupo « $-C(=O)OR$ », donde R se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo C_{3-7} , arilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente. Un ejemplo no taxativo incluye carboxilo (es decir, $-C(=O)OH$).

25 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 « $-NCO$ ».

30 Un grupo «tiocianato» se refiere a un grupo « $-SCN$ ».

Un grupo «isotiocianato» se refiere a un grupo « $-NCS$ ».

35 Un grupo «sulfinilo» se refiere a un grupo « $-S(=O)R$ », donde R se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

Un grupo «sulfonilo» se refiere a un grupo «-SO₂R», donde R se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

5

Un grupo «S-sulfonamido» se refiere a un grupo «-SO₂NR_AR_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

10

Un grupo «N-sulfonamido» se refiere a un grupo «-N(R_A)SO₂R_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

15

Un grupo «O-carbamilo» se refiere a un grupo «-OC(=O)NR_AR_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

20

Un grupo «N-carbamilo» se refiere a un grupo «-N(R_A)OC(=O)R_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

25

Un grupo «O-tiocarbamilo» se refiere a un grupo «-OC(=S)NR_AR_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

30

Un grupo «N-tiocarbamilo» se refiere a un grupo «-N(R_A)OC(=S)R_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

35

Un grupo «C-amido» se refiere a un grupo «-C(=O)NR_AR_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

5 Un grupo «N-amido» se refiere a un grupo «-N(R_A)C(=O)R_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

10 Un grupo «amino» se refiere a un grupo «-NR_AR_B», donde R_A y R_B se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros y heterociclilo de 5-10 miembros, como se define en la presente.

15 Un grupo «aminoalquilo» se refiere a un grupo amino conectado mediante un grupo alquileo.

Un grupo «alcoxialquilo» se refiere a un grupo alcoxi conectado mediante un grupo alquileo, tal como «alcoxialquilo C₂₋₈» y similares.

20 Como se utiliza en la presente, un grupo sustituido deriva del grupo original no sustituido donde hubo un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno de otro átomo o grupo. A menos que se indique de otro modo, cuando se considera que un grupo está «sustituido», se refiere a que el grupo está sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de alquilo C_{1-C₆}, alquenilo C_{1-C₆}, alquinilo C_{1-C₆}, heteroalquilo C_{1-C₆}, carbociclilo C_{3-C₇} (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, haloalquilo C_{1-C₆} y haloalcoxi C_{1-C₆}), carbocicli-C_{3-C₇}-alquilo-C_{1-C₆} (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, haloalquilo C_{1-C₆} y haloalcoxi C_{1-C₆}), heterociclilo de 5-10 miembros (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, haloalquilo C_{1-C₆} y haloalcoxi C_{1-C₆}), heterociclilo de 5-10 miembros-alquilo-C_{1-C₆} (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, haloalquilo C_{1-C₆} y haloalcoxi C_{1-C₆}), arilo (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, haloalquilo C_{1-C₆} y haloalcoxi C_{1-C₆}), arilalquilo(C_{1-C₆}) (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, haloalquilo C_{1-C₆} y haloalcoxi C_{1-C₆}), heteroarilo de 5-10 miembros (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi C_{1-C₆}, haloalquilo C_{1-C₆} y haloalcoxi C_{1-C₆}), heteroarilo de 5-10 miembros alquilo(C_{1-C₆}) (sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-C₆}, alcoxi

- C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), halo, ciano, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo(C₁-C₆) (es decir, éter), ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), haloalquilo(C₁-C₆) (por ejemplo, -CF₃), haloalcoxi(C₁-C₆) (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 describe como «opcionalmente sustituido», ese grupo se puede sustituir con los sustituyentes anteriores.
- 10 En algunas modalidades, uno o más grupos sustituidos se sustituyen con uno o más sustituyentes que se seleccionan de manera individual e independiente de alquilo C₁-C₄, amino, hidroxí y halógeno.

- Debe entenderse que determinadas convenciones de denominación de radicales pueden incluir un monorradical o un dirradical, 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 dirradical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye dirradicales, tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- y similares. Otras convenciones de denominación de radicales indican claramente que el radical es un dirradical, tal como «alquilenos» o «alquenilenos».

- Tal como se utiliza en la presente, «alquilenos» se refiere a un grupo químico dirradical completamente saturado de cadena lineal, o ramificado, que contiene solamente carbono e hidrógeno unido al resto de la molécula mediante dos puntos de unión (es decir, un alcanodiilo). El grupo alquilenos puede tener 1 a 20 átomos de carbono, si bien la presente definición también abarca la aparición del término alquilenos donde no se indica un intervalo numérico. El grupo alquilenos también puede ser un alquilenos de tamaño medio que tiene de 1 a 9 átomos de carbono.
- 30 El grupo alquilenos también puede ser un alquilenos inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilenos se puede denominar «alquilenos C₁₋₄» o denominaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, «alquilenos C₁₋₄» indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilenos, es decir, la cadena alquilenos se selecciona del grupo que consiste en 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.

Tal como se utiliza en la presente, «alquenileno» se refiere a un grupo químico dirradical de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono unido al resto de la molécula mediante dos puntos de unión. El grupo alquenileno puede tener 2 a 20 átomos de carbono, si bien la presente definición también abarca la aparición del término alquenileno donde no se indica un intervalo numérico. El grupo alquenileno también puede ser un alquenileno de tamaño medio que tiene de 2 a 9 átomos de carbono. El grupo alquenileno también puede ser un alquenileno inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquenileno se puede denominar «alquenileno C₂₋₄» o denominaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, «alquenileno C₂₋₄» indica que hay dos a cuatro átomos de carbono en la cadena alquenileno, es decir, la cadena alquenileno se selecciona del grupo que consiste en 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.

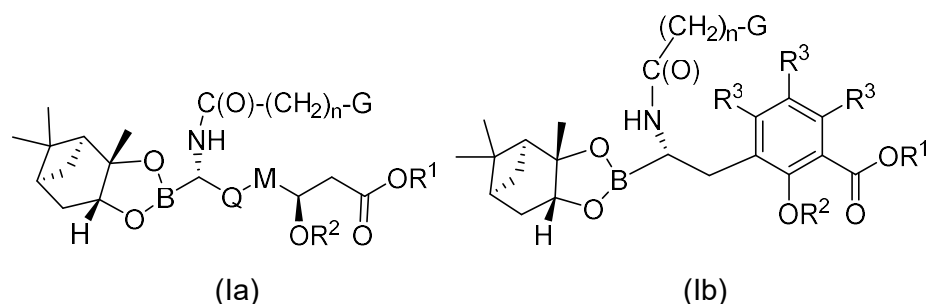
También debería entenderse que los compuestos descritos en la presente, que incluyen, de modo no taxativo, los compuestos de la Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (III), (IVa), (IVb), (Va), (Vb), (VI), el primer intermedio de reacción, o el segundo intermedio de reacción, incluyen la forma iónica del compuesto cuando se encuentra en solución.

Las sales descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, las sales de dicho compuesto con un ácido orgánico o inorgánico o con una base orgánica o inorgánica. En muchos casos, los compuestos de la presente son capaces de formar sales ácidas y/o básicas gracias a la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Es posible preparar sales de adición de ácidos a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico,

ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares. Es posible preparar sales de adición de bases a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las que es posible derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente, se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las que es posible derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones y similares, específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de dichas sales son conocidas en la técnica, como se describe en WO 87/05297, Johnston et ál., publicado el 11 de setiembre de 1987 (que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad).

Proceso de producción continuo

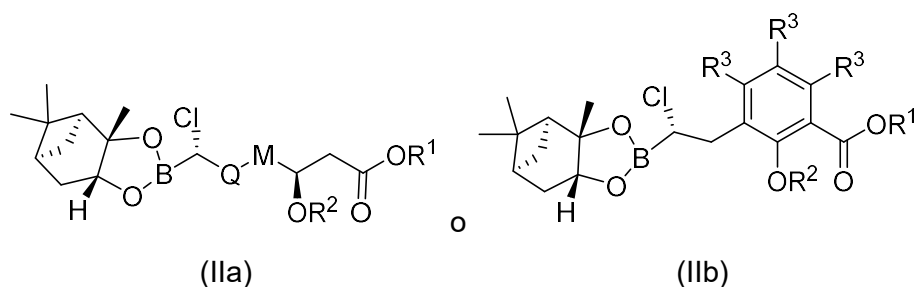
Un aspecto de la presente tecnología se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal de este,



donde el proceso comprende:

proporcionar un primer flujo continuo de una amida de litio;

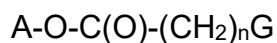
proporcionar un flujo continuo de un compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) o una sal de este;



combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) o sal de este en un primer conducto de flujo continuo a una primera temperatura para proporcionar un primer intermedio de reacción;

pasar el primer intermedio de reacción a una segunda temperatura para proporcionar un segundo intermedio de reacción; y

combinar el segundo intermedio de reacción y un compuesto de la Fórmula (III) o sal de este posterior al segundo conducto de flujo continuo para proporcionar el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) o una sal de este



(III).

En algunas modalidades, la transición del primer intermedio de reacción a una segunda temperatura para proporcionar un segundo intermedio de reacción comprende suministrar el primer intermedio de reacción a un segundo conducto de flujo continuo a la segunda temperatura para proporcionar el segundo intermedio de reacción.

En algunas modalidades, el segundo intermedio de reacción se recoge en un recipiente, donde el recipiente no tiene una salida de flujo continuo. En algunas modalidades, el segundo intermedio de reacción se recoge en un recipiente, donde el recipiente es una salida de flujo continuo o incluye al menos un flujo continuo.

En algunas modalidades, la solución de amida de litio puede ser un flujo continuo de la amida de litio en uno o más solventes orgánicos adecuados. En algunas modalidades, el primer flujo continuo de la amida de litio es un flujo continuo de la amida de litio en tetrahidrofurano, heptano, hexano, ciclohexano, tolueno o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, el primer flujo continuo de la amida de litio es un flujo continuo de la amida de litio en tetrahidrofurano.

En algunas modalidades, proporcionar un primer flujo continuo de una amida de litio comprende, además

proporcionar un flujo continuo de tetrahidrofurano;

proporcionar un segundo flujo continuo de la amida de litio; y

- 5 combinar el flujo continuo de tetrahidrofurano y el segundo flujo continuo de la amida de litio antes del primer conducto de flujo continuo para formar el primer flujo continuo de la amida de litio.

El segundo flujo continuo de la amida de litio puede ser en uno o más solventes
10 adecuados. En algunas modalidades, el segundo flujo continuo de la amida de litio es en tetrahidrofurano.

En algunas modalidades, una amida de litio puede ser un compuesto dipolar representado por la fórmula general $RR'NLi$ o $LiN(SiR_3)(SiR'_3)$, donde R y R' se
15 seleccionan de manera independiente de alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, carbociclilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C_{1-6} -carbociclilo- C_{3-7} opcionalmente
20 sustituido, alquileno C_{1-6} -heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, alquileno C_{1-6} -arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o alquileno C_{1-6} -heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, la amida de litio es bis(trimetilsilil)amida de litio. En algunas modalidades, la amida de litio es diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, pirrolidida de litio, piperidida de litio o
25 2,2,6,6,-tetrametilpiperidida de litio.

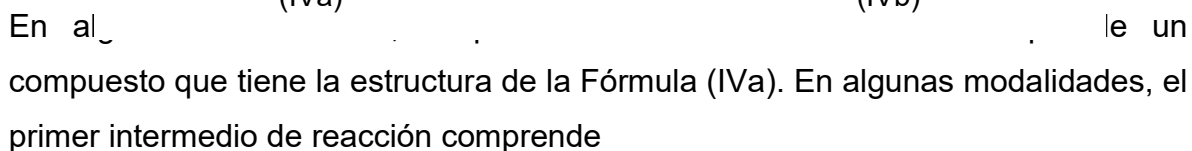
El flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) puede ser un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en uno o más solventes orgánicos adecuados. En algunas modalidades, el flujo continuo del compuesto de
30 la Fórmula (IIa) o (IIb) es un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en tetrahidrofurano. En algunas modalidades, 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 modalidades, el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es un flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb)
35 en heptano y tetrahidrofurano.

En algunas modalidades, una solución del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb)

15
20

25

30





15



El proceso descrito en la presente puede incluir además preparar los reactivos o solventes utilizados en el proceso en una atmósfera inerte. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir además preparar la amida de litio, el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb), y el tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno o argón. En algunas modalidades, el proceso puede incluir preparar el compuesto de la Fórmula (III) en una atmósfera inerte.

30

35

modalidades, el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) incluye cloruro de trimetilsililo. En algunas modalidades, el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) no incluye cloruro de trimetilsililo.

- 5 El proceso descrito en la presente puede incluir, además, preparar un compuesto de la Fórmula (III) en un recipiente posterior al segundo conducto de flujo continuo. En algunas modalidades, preparar el compuesto de la Fórmula (III) incluye combinar un compuesto de la Fórmula (VI) $G-(CH_2)_n-COOH$ (VI), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) e hidroxibenzotriazol (HOBt) en un
- 10 recipiente. En algunas modalidades, la preparación del compuesto de la Fórmula (III) se realiza a una temperatura en el intervalo de alrededor de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. En algunas modalidades, la preparación del compuesto de la Fórmula (III) se realiza a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 15 El proceso puede incluir, además, preenfriar la amida de litio hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a alrededor de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. El proceso de preenfriamiento puede incluir una o más etapas de descender gradualmente la temperatura. Por ejemplo, el preenfriamiento descrito en la presente puede incluir una primera etapa de descender la temperatura y una segunda etapa de
- 20 descender adicionalmente la temperatura. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir el preenfriamiento de la amida de litio hasta una temperatura de alrededor de $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de suministrar la amida de litio al primer conducto de flujo continuo. En algunas modalidades, el proceso descrito en la
- 25 presente puede incluir además una primera etapa de preenfriar la amida de litio hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de combinar el primer flujo
- 30 continuo de la amida de litio y el flujo continuo de tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, una primera etapa de preenfriar la amida de litio hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo de tetrahidrofurano.
- 35 En una modalidad donde se proporciona un flujo continuo de tetrahidrofurano por separado de la solución de amida de litio, el proceso descrito en la presente puede

comprender, además, preenfriar el tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el tetrahidrofurano se puede preenfriar hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a -20°C antes de combinarse con el flujo continuo separado de la amida de litio. En algunas modalidades, el tetrahidrofurano se puede preenfriar hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a -65°C antes de combinarse con el flujo continuo separado de la amida de litio. En algunas modalidades, el tetrahidrofurano se puede preenfriar hasta una temperatura de alrededor de -80°C , -75°C , -70°C , -65°C o -60°C antes de combinarse con el flujo continuo de tetrahidrofurano y el segundo flujo continuo de la amida de litio. En algunas modalidades, el tetrahidrofurano se puede preenfriar hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -100°C a -0°C , -90°C a -10°C , -80°C a -10°C , -80°C a -20°C , -70°C a -20°C , -70°C a -10°C , -60°C a -20°C , -60°C a -10°C , -50°C a -20°C , -50°C a -10°C , -40°C a -20°C o -40°C a -10°C antes de combinarse con el flujo continuo de tetrahidrofurano y el segundo flujo continuo de la amida de litio.

En dicha modalidad, el proceso descrito en la presente puede comprender, además, preenfriar el flujo continuo separado de la amida de litio. En dicha modalidad, el flujo continuo separado de la amida de litio se puede preenfriar hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a -10°C antes de combinarse con el flujo continuo de tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el flujo continuo separado de la amida de litio se puede preenfriar hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -80°C a -10°C antes de combinarse con el flujo continuo separado de tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el flujo continuo separado de la amida de litio se puede preenfriar hasta una temperatura de alrededor de -80°C , -75°C , -70°C , -60°C , -55°C , -50°C , -40°C , -30°C , -20°C , -10°C o -5°C antes de combinarse con el flujo continuo de tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el flujo continuo separado de la amida de litio se puede preenfriar hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -100°C a -0°C , -90°C a -10°C , -80°C a -10°C , -80°C a -20°C , -70°C a -20°C , -70°C a -10°C , -60°C a -20°C , -60°C a -10°C , -50°C a -20°C , -50°C a -10°C , -40°C a -20°C o -40°C a -10°C antes de combinarse con el flujo continuo de tetrahidrofurano.

El proceso puede incluir, además, preenfriar el tetrahidrofurano hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -100°C a alrededor de 0°C antes de combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo de

tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, el preenfriamiento del tetrahidrofurano hasta una temperatura de alrededor de -90 °C, -80 °C, -75 °C, -70 °C, -65 °C, -60 °C, -55 °C, -50 °C, -40 °C, -30 °C, -20 °C, -10 °C o -5 °C antes de combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo de tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preenfriar el tetrahidrofurano hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -100 °C a -0 °C, -90 °C a -10 °C, -80 °C a -10 °C, -80 °C a -20 °C, -70 °C a -20 °C, -70 °C a -10 °C, -60 °C a -20 °C, -60 °C a -10 °C, -50 °C a -20 °C, -50 °C a -10 °C, -40 °C a -20 °C o -40 °C a -10 °C antes de combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo de tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preenfriar el tetrahidrofurano hasta alrededor de -30 °C antes de combinar el primer flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo de tetrahidrofurano.

El proceso puede incluir, además, preenfriar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura adecuada para la reacción de adición de amida de litio. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preenfriar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -100 °C a alrededor de 0 °C antes de combinar el flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, el preenfriamiento del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura de alrededor de -90 °C, -80 °C, -75 °C, -70 °C, -65 °C, -60 °C, -55 °C, -50 °C, -40 °C, -30 °C, -20 °C, -10 °C o -5 °C antes de combinar el flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preenfriar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura de alrededor de -30 °C antes de combinar el flujo continuo de la amida de litio y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preenfriar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -50 °C a 0 °C o -30 °C a 0 °C antes de combinar el flujo continuo del primer intermedio de reacción y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preenfriar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hasta una temperatura en el intervalo de alrededor de -100 °C a 0 °C, -90 °C a -10 °C, -80 °C a -10 °C, -80 °C a -

20 °C, -70 °C a -20 °C, -70 °C a -10 °C, -60 °C a -20 °C, -60 °C a -10 °C, -50 °C a -20 °C, -50 °C a -10 °C, -40 °C a -20 °C, -40 °C a -10 °C, -30 °C a 0 °C, -20 °C a 0 °C o -15 °C a 0 °C antes de combinar el flujo continuo del primer intermedio de reacción y el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

5

El proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura en el intervalo de alrededor de -100 °C a alrededor de 0 °C durante el proceso. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -85 °C, -80 °C, -75 °C, -70 °C, -65 °C, 60 °C, -55 °C, -50 °C, -40 °C, -30 °C, -20 °C, -10 °C o -5 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -50 °C, -40 °C, -30 °C, -20 °C o -10 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -30 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -35 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el primer conducto de flujo continuo a una temperatura en el intervalo de alrededor de -100 °C a -0 °C, -90 °C a -10 °C, -80 °C a -10 °C, -80 °C a -20 °C, -70 °C a -20 °C, -70 °C a -10 °C, -60 °C a -20 °C, -60 °C a -10 °C, -50 °C a -30 °C, -50 °C a -20 °C, -50 °C a -10 °C, -40 °C a -20 °C, -40 °C a -10 °C o -40 °C a -30 °C.

El proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el intervalo de alrededor de -30 °C a alrededor de 40 °C, alrededor de -20 °C a alrededor de 30 °C, alrededor de 0 °C a alrededor de 45 °C, o alrededor de 0 °C a alrededor de 25 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -30 °C, -20 °C, -10 °C, 0 °C, 5 °C, 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C o 40 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -10 °C, 0 °C, 5 °C, 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de 25 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el segundo

conducto de flujo continuo a una temperatura no superior a 40 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el segundo conducto de flujo continuo a temperatura ambiente. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener

5 el segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el intervalo de alrededor de -40 °C a 40 °C, -30 °C a 30 °C, -20 °C a 40 °C, -20 °C a 35 °C, -20 °C a 30 °C, -20 °C a 25 °C, -20 °C a 20 °C, -10 °C a 40 °C, -10 °C a 35 °C, -10 °C a 30 °C, -10 °C a 25 °C, -5 °C a 40 °C, -5 °C a 35 °C, -5 °C a 30 °C, -5 °C a 25 °C, -5 °C a 20 °C, -5 °C a 15 °C, 0 °C a 40 °C, 0 °C a 35 °C, 0 °C a 30 °C, 0 °C a 25 °C, 0 °C a 20 °C, 0 °C a 15 °C, 5 °C a

10 40 °C, 5 °C a 35 °C, 5 °C a 30 °C, 5 °C a 25 °C, 5 °C a 20 °C, 5 °C a 15 °C, 10 °C a 40 °C, 10 °C a 35 °C, 10 °C a 30 °C, 10 °C a 25 °C, 10 °C a 20 °C o 10 °C a 15 °C.

El proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el recipiente posterior al segundo conducto de flujo continuo a una temperatura en el intervalo

15 de alrededor de -30 °C a alrededor de 30 °C, alrededor de -20 °C a alrededor de 20 °C, alrededor de -10 °C a alrededor de 20 °C, alrededor de -5 °C a alrededor de 20 °C, alrededor de -10 °C a alrededor de 10 °C, alrededor de -5 °C a alrededor de 5 °C o alrededor de 0 °C a alrededor de 5 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el recipiente posterior al

20 segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -5 °C a alrededor de 10 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el recipiente posterior al segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de alrededor de -30 °C, -20 °C, -10 °C, -5 °C, 0 °C, 5 °C, 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C o 40 °C. En algunas modalidades, el proceso

25 descrito en la presente puede incluir, además, mantener el recipiente posterior al segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de 0 °C. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, mantener el recipiente posterior al segundo conducto de flujo continuo a una temperatura de

30 alrededor de -40 °C a 40 °C, -30 °C a 30 °C, -20 °C a 40 °C, -20 °C a 35 °C, -20 °C a 30 °C, -20 °C a 25 °C, -20 °C a 20 °C, -20 °C a 15 °C, -20 °C a 5 °C, -20 °C a 0 °C, -20 °C a -10 °C, -10 °C a 40 °C, -10 °C a 35 °C, -10 °C a 30 °C, -10 °C a 25 °C, -10 °C a 20 °C, -10 °C a 15 °C, -10 °C a 5 °C, -10 °C a 0 °C, -10 °C a -5 °C, -5 °C a 40 °C, -5 °C a 35 °C, -5 °C a 30 °C, -5 °C a 25 °C, -5 °C a 20 °C, -5 °C a 15 °C, -5 °C a 5 °C o -5 °C a 0 °C. Cuando el recipiente se mantiene a la temperatura seleccionada o en el intervalo de

35 temperatura descrito anteriormente, la mezcla de reacción en el recipiente puede agitarse durante al menos alrededor de 5 min, 20 min, 0.5h, 1h, 2h, 3h, 5h o 12h. En algunas modalidades, la mezcla de reacción en el recipiente puede

mantenerse en agitación a la temperatura o intervalo de temperatura seleccionado durante alrededor de 5min-1h, 5min-3h o 5min-12h.

En algunas modalidades, además de la etapa de mantener el recipiente posterior al segundo conducto de flujo continuo a temperatura baja (por ejemplo, alrededor de -30 °C a alrededor de 30 °C, alrededor de -20 °C a alrededor de 20 °C, alrededor de -10 °C a alrededor de 20 °C, alrededor de -5 °C a alrededor de 20 °C, alrededor de -10 °C a alrededor de 10 °C, alrededor de -5 °C a alrededor de 5 °C o alrededor de 0 °C a alrededor de 5 °C), el proceso descrito en la presente también incluye una etapa de calentar el recipiente hasta temperatura ambiente (por ejemplo, 18 °C a 30 °C o 18 °C a 24 °C) y agitar la mezcla de reacción en el recipiente durante al menos alrededor de 5min, 20 min, 0.5h, 1h, 3h, 5h o 12h.

El período de flujo en el conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de la velocidad de flujo y la longitud del conducto de flujo continuo. En algunas modalidades, un período de flujo desde el primer conducto de flujo continuo es de alrededor de 20s-200s, alrededor de 40s - alrededor de 120s, alrededor de 50s-100s o alrededor de 60s-80s. En algunas modalidades, un período de flujo en el primer conducto de flujo continuo es de alrededor de 20s, 30s, 40s, 50s, 60s, 70s, 72s, 75s, 80s, 90s, 100s, 110s, 120s, 130s, 140s, 150s, 160s, 170s, 180s, 190s o 200s. En algunas modalidades, un período de flujo en el primer conducto de flujo continuo es de alrededor de 72 segundos. En algunas modalidades, un período de flujo en el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 10s-200s, 20s-180s, 20s-160s, 20s-150s, 20s-120s, 20s-100s, 20s-80s, 30s-200s, 30s-180s, 30s-150s, 30s-120s, 30s-100s, 30s-80s, 40s-200s, 40s-180s, 40s-160s, 40s-150s, 40s-120s, 40s-100s, 40s-80s, 50s-200s, 50s-180s, 50s-160s, 50s-150s, 50s-120s, 50s-100s, 50s-80s, 60s-200s, 60s-180s, 60s-160s, 60s-150s, 60s-120s, 60s-100s, 60s-80s, 70s-200s, 70s-180s, 70s-150s, 70s-120s, 70s-100s, 70s-80s u 80s-100s.

30

En algunas modalidades, un período de flujo en el segundo conducto de flujo continuo es de alrededor de 5 min a alrededor de 30 min, alrededor de 10 min a alrededor de 25 min, alrededor de 12 min a alrededor de 20 min o alrededor de 14 min a alrededor de 15 min. En algunas modalidades, un período de flujo en el segundo conducto de flujo continuo es de alrededor de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 min. En algunas modalidades, un período de flujo en el segundo conducto de flujo continuo es de

35

alrededor de 14 min. En algunas modalidades, un período de flujo en el segundo conducto de flujo continuo es de alrededor de 15 min. En algunas modalidades, un período de flujo en el segundo conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 1 min-50 min, 1 min-40 min, 1 min-30 min, 1 min-25 min, 1 min-20 min, 1 min-18 min, 1 min-15min, 3 min-50 min, 3 min-40 min, 3 min-30 min, 3 min-25 min, 3 min-20 min, 3 min-18 min, 3 min-15min, 5 min-50 min, 5 min-40 min, 5 min-30 min, 5 min-25 min, 5 min-20 min, 5 min-18 min, 5 min-15min, 5 min-10 min, 8 min-50 min, 8 min-40 min, 8 min-30 min, 8 min-25 min, 8 min-20 min, 8 min-18 min, 8 min-15min, 8 min-10 min, 10 min-50 min, 10 min-40 min, 10 min-30 min, 10 min-25 min, 10 min-20 min, 10 min-18 min, 10 min-15min o 10 min-12 min.

En algunas modalidades, la mezcla de reacción del segundo intermedio de reacción y el compuesto de la Fórmula (III), que se combinan luego del segundo conducto de flujo continuo, se suspenden en un recipiente y se agitan durante alrededor de 0.5h-7h, 1h-6h, o alrededor de 2h-5h. En algunas modalidades, la mezcla del segundo intermedio de reacción y el compuesto de la Fórmula (III) se suspenden en un recipiente y se agitan durante alrededor de 2h-5h.

En algunas modalidades donde la amida de litio se encuentra en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano), la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo puede ser de alrededor de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo es de alrededor de 25%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo es inferior a 25%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 15% a alrededor de 45%, alrededor de 15% a 30%, alrededor de 15% a alrededor de 25%, alrededor de 20% a 40% o alrededor de 22% a alrededor de 27%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 25% a alrededor de 50%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 20% a alrededor de 60%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 1%-100%, 5%-90%, 10%-

80%, 10%-70%, 10%-60%, 10%-50%, 10%-40%, 10%-30%, 10%-20%, 15%-80%, 15%-70%, 15%-60%, 15%-50%, 15%-40%, 15%-30%, 15%-20%, 20%-80%, 20%-70%, 20%-60%, 20%-50%, 20%-40%, 20%-30% o 20%-25%.

- 5 La solución de amida de litio puede almacenarse en un recipiente y el recipiente puede presurizarse para generar una velocidad de flujo preferida para la solución de amida de litio que sale del recipiente. En algunas modalidades, la velocidad de flujo para la solución de amida de litio se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.09 kg/h a alrededor de 0.13 kg/h. En algunas modalidades, la velocidad de flujo
- 10 se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.05 kg/h a alrededor de 0.2 kg/h. En algunas modalidades, la velocidad de flujo se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1 kg/h a alrededor de 0.15 kg/h.

- 15 Para las modalidades donde la amida de litio se combina con tetrahidrofurano adicional antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo, la concentración de la amida de litio en tetrahidrofurano es de alrededor de 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35% o 40%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en tetrahidrofurano es de alrededor de 25%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en tetrahidrofurano es de alrededor de 15%-
- 20 30%, alrededor de 20% - 40% o alrededor de 22% a alrededor de 27%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en tetrahidrofurano se encuentra en el intervalo de alrededor de 1% - 80%, 1%-60%, 1%-50%, 1%-40%, 1%-30%, 1%-25%, 5% - 80%, 5%-60%, 5%-50%, 5%-40%, 5%-30%, 5%-25%, 10% - 80%, 10%-60%, 10%-50%, 10%-40%, 10%-30%, 10%-25%, 15% - 80%,
- 25 15%-60%, 15%-50%, 15%-40%, 15%-30%, 15%-25%, 20% - 80%, 20%-60%, 20%-50%, 20%-40%, 20%-30% o 20%-25%.

- En las modalidades donde el compuesto de (IIa) o (IIb) se encuentra en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano), la concentración del compuesto de (IIa) o
- 30 (IIb) antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo o, en algunas modalidades, es de alrededor de 10%, 15%, 20%, 25%, 27%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% o 70%. En las modalidades donde la amida de litio se encuentra en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano), la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo, o en
- 35 algunas modalidades, es de alrededor de 27%. En las modalidades donde la amida de litio se encuentra en un solvente (por ejemplo, tetrahidrofurano), la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo

continuo, o en algunas modalidades, es de alrededor de 45%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 15% a alrededor de 75%, alrededor de 30% a 50%, alrededor de 25% a 50% o alrededor de 40% a alrededor de 50%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 1% - 80%, 1%-60%, 1%-50%, 1%-40%, 1%-30%, 1%-27%, 1%-25%, 5% - 80%, 5%-60%, 5%-50%, 5%-40%, 5%-27%, 5%-30%, 5%-25%, 10% - 80%, 10%-60%, 10%-50%, 10%-40%, 10%-30%, 10%-27%, 10%-25%, 15% - 80%, 15%-60%, 15%-50%, 15%-40%, 15%-30%, 15%-27%, 15%-25%, 20% - 80%, 20%-60%, 20%-50%, 20%-40%, 20%-30%, 20%-27% o 20%-25%.

En algunas modalidades, se agrega una pequeña cantidad de cloruro de trimetilsililo a la solución que contiene el compuesto de (IIa) o (IIb) antes de combinar la solución con la amida de litio. En algunas modalidades, la relación molar de cloruro de trimetilsililo al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05 o 0.06. En algunas modalidades, la relación molar de cloruro de trimetilsililo al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 0.03. En algunas modalidades, la relación molar de cloruro de trimetilsililo al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.01 a 0.1, alrededor de 0.02 a alrededor de 0.05 o alrededor de 0.02 a alrededor de 0.04. En algunas modalidades, la relación molar de cloruro de trimetilsililo al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.001-1, 0.001-0.5, 0.001-0.1, 0.001-0.05, 0.005-1, 0.005-0.5, 0.005-0.1, 0.005-0.05, 0.01-1, 0.01-0.5, 0.01-0.1, 0.01-0.05, 0.02-1, 0.02-0.5, 0.02-0.1, 0.02-0.04, 0.02-0.05, 0.03-1, 0.03-0.5, 0.03-0.1 o 0.03-0.05. En algunas modalidades, no se agrega cloruro de trimetilsililo a la solución que contiene el compuesto de (IIa) o (IIb) antes de combinar la solución con la amida de litio.

30

La relación molar de la amida de litio al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) 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 modalidades, la relación molar de la amida de litio al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) se encuentra en el intervalo de alrededor de 10 a 0.1, alrededor de 5 a alrededor de 0.5, alrededor de 2 a alrededor de 0.8 o alrededor de 1.5 a alrededor de 1. En algunas modalidades, la relación molar de la amida de litio al compuesto

35

de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2. En algunas modalidades, la relación molar de la amida de litio al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 1.1. En algunas modalidades, la relación molar de la amida de litio al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1-5, 0.1-4, 0.1-3, 0.1-2, 0.1-1.5, 0.1-1.25, 0.1-1, 0.1-0.8, 0.1-0.5, 0.5-5, 0.5-4, 0.5-3, 0.5-2, 0.5-1.5, 0.5-1.25, 0.5-1, 0.5-0.8, 0.1-5, 0.75-4, 0.75-3, 0.75-2, 0.75-1.5, 0.75-1.25, 0.75-1 o 0.75-0.8.

En las modalidades donde se establece un flujo continuo de la amida de litio antes de la combinación con tetrahidrofurano, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo antes de combinarse con el tetrahidrofurano puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo antes de combinarse con el tetrahidrofurano es de alrededor de 25%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo antes de combinarse con el tetrahidrofurano se encuentra en el intervalo de alrededor de 24% a alrededor de 26%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo antes de combinarse con el tetrahidrofurano se encuentra en el intervalo de alrededor de 15% a alrededor de 35%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo antes de combinarse con el tetrahidrofurano se encuentra en el intervalo de alrededor de 1% - 80%, 1%-60%, 1%-50%, 1%-40%, 1%-30%, 1%-27%, 1%-25%, 5% - 80%, 5%-60%, 5%-50%, 5%-40%, 5%-27%, 5%-30%, 5%-25%, 10% - 80%, 10%-60%, 10%-50%, 10%-40%, 10%-30%, 10%-27%, 10%-25%, 15% - 80%, 15%-60%, 15%-50%, 15%-40%, 15%-30%, 15%-27%, 15%-25%, 20% - 80%, 20%-60%, 20%-50%, 20%-40%, 20%-30%, 20%-27% o 20%-25%.

La concentración de la amida de litio en el flujo continuo después de combinarse con el tetrahidrofurano pero antes de que fluya hacia el primer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo después de combinarse con el tetrahidrofurano pero antes de que fluya hacia el primer conducto de flujo continuo es de alrededor de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50% o 60%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo después de combinarse con el tetrahidrofurano pero antes de que fluya hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de

alrededor de 1% a alrededor de 80%, alrededor de 10% a alrededor de 60% o alrededor de 15% a alrededor de 50%. En algunas modalidades, la concentración de la amida de litio en el flujo continuo después de combinarse con el tetrahidrofurano pero antes de fluir hacia el primer conducto de flujo continuo se encuentra en el intervalo de alrededor de 1% - 80%, 1%-60%, 1%-50%, 1%-40%, 1%-30%, 1%-27%, 1%-25%, 5% - 80%, 5%-60%, 5%-50%, 5%-40%, 5%-27%, 5%-30%, 5%-25%, 10% - 80%, 10%-60%, 10%-50%, 10%-40%, 10%-30%, 10%-27%, 10%-25%, 15% - 80%, 15%-60%, 15%-50%, 15%-40%, 15%-30%, 15%-27%, 15%-25%, 20% - 80%, 20%-60%, 20%-50%, 20%-40%, 20%-30%, 20%-27% o 20%-25%.

La relación molar del compuesto de la Fórmula (III) al 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 modalidades, la relación molar del compuesto de la Fórmula (III) al compuesto de la Fórmula (IIa) es de alrededor de 0.5-3, alrededor de 0.8-2 o alrededor de 1-1.5. En algunas modalidades, la relación molar del compuesto de la Fórmula (III) al compuesto de la Fórmula (IIa) es de alrededor de 1-1.5. En algunas modalidades, la relación molar de ácido de Lewis al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es superior a alrededor de 1. En algunas modalidades, la relación molar del compuesto de la Fórmula (III) al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2. En algunas modalidades, la relación molar del compuesto de la Fórmula (III) al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 1.3. En algunas modalidades, la relación molar del compuesto de la Fórmula (III) al compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1-5, 0.1-4, 0.1-3, 0.1-2, 0.1-1.5, 0.1-1.25, 0.1-1, 0.1-0.8, 0.1-0.5, 0.5-5, 0.5-4, 0.5-3, 0.5-2, 0.5-1.5, 0.5-1.25, 0.5-1, 0.5-0.8, 0.1-5, 0.75-4, 0.75-3, 0.75-2, 0.75-1.5, 0.75-1.25, 0.75-1, 0.75-0.8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1-1.5, 1-1.3, 1-1.25, 1.15-1.5 o 1.15-1.25.

La concentración de HOBt en el recipiente antes de que reaccione con el compuesto de la Fórmula (VI) puede variar dependiendo de la condición de reacción. En algunas modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la Fórmula (VI) es de alrededor de 0.5-3, alrededor de 0.8-2 o alrededor de 0.9-1.1. En algunas modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la Fórmula (VI) es de alrededor de 0.8-1.2. En algunas modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la Fórmula (VI) es superior a alrededor de 1. En algunas

- modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la Fórmula (IV) es de alrededor de 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2. En algunas modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la Fórmula (VI) es de alrededor de 1.3. En algunas modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la Fórmula (VI) se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1-5, 0.1-4, 0.1-3, 0.1-2, 0.1-1.5, 0.1-1.25, 0.1-1, 0.1-0.8, 0.1-0.5, 0.5-5, 0.5-4, 0.5-3, 0.5-2, 0.5-1.5, 0.5-1.25, 0.5-1, 0.5-0.8, 0.1-5, 0.75-4, 0.75-3, 0.75-2, 0.75-1.5, 0.75-1.25, 0.75-1, 0.75-0.8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1-1.5, 1-1.3, 1-1.25, 1.15-1.5 o 1.15-1.25.
- 10 La concentración de EDC·HCl en el recipiente antes de que reaccione con el compuesto de la Fórmula (VI) puede variar dependiendo de la condición de reacción. En algunas modalidades, la relación molar de EDC·HCl al compuesto de la Fórmula (VI) es de alrededor de 0.5-5, alrededor de 0.8-2 o alrededor de 0.9-1.5. En algunas modalidades, la relación molar de EDC·HCl al compuesto de la
- 15 Fórmula (VI) es de alrededor de 1-1.5. En algunas modalidades, la relación molar de EDC·HCl al compuesto de la Fórmula (VI) es superior a alrededor de 1. En algunas modalidades, la relación molar de EDC·HCl al compuesto de la Fórmula (VI) es de alrededor de 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2. En algunas modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la
- 20 Fórmula (VI) es de alrededor de 1.6:1.3. En algunas modalidades, la relación molar de HOBt al compuesto de la Fórmula (VI) se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1-5, 0.1-4, 0.1-3, 0.1-2, 0.1-1.5, 0.1-1.25, 0.1-1, 0.1-0.8, 0.1-0.5, 0.5-5, 0.5-4, 0.5-3, 0.5-2, 0.5-1.5, 0.5-1.25, 0.5-1, 0.5-0.8, 0.1-5, 0.75-4, 0.75-3, 0.75-2, 0.75-1.5, 0.75-1.25, 0.75-1, 0.75-0.8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 1-1.5, 1-1.3, 1-1.25, 1.15-1.5 o 1.15-1.25.
- 25

- En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la Fórmula (VI) agregada al recipiente es de alrededor de 1-1.3 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la
- 30 Fórmula (VI) agregada al recipiente es de alrededor de 0.8-1.6 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la Fórmula (VI) agregada al recipiente es de alrededor de 1.1-1.3 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la Fórmula (VI) agregada al recipiente
- 35 es de alrededor de 1.2 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

En algunas modalidades, la cantidad de HOBt agregada al recipiente es de

alrededor de 1-1.5 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad de HOBt agregada al recipiente es de alrededor de 0.8-1.8 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad de HOBt agregada al recipiente es de alrededor de 1.2-1.4 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad de HOBt agregada al recipiente es de alrededor de 1.3 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

En algunas modalidades, la cantidad de EDC·HCl agregada al recipiente es de alrededor de 1-2 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad de EDC·HCl agregada al recipiente es de alrededor de 0.5-2.5 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad de EDC·HCl agregada al recipiente es de alrededor de 1.4-1.8 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, la cantidad de EDC·HCl agregada al recipiente es de alrededor de 1.6 equivalente molar del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

La velocidad de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) en el primer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. El proceso descrito en la presente puede incluir hacer fluir el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hacia el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo de alrededor de 0.05 mmol/min, 0.1 mmol/min, 0.12 mmol/min, 0.14 mmol/min, 0.16 mmol/min, 0.17 mmol/min o 0.18 mmol/min. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir además hacer fluir el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hacia el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo no superior a 0.5 mmol/min, 1mmol/l, 1.5 mmol/min, 2mmol/min, 2.5 mmol/min, 3 mmol/min, 3.5 mmol/min, 4 mmol/min, 4.5 mmol/min o 5 mmol/min. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir además hacer fluir el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) hacia el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo de alrededor de 0.1 mmol/min a alrededor de 5.0 mmol/min o alrededor de 1mmol/min a alrededor de 3mmol/min. En algunas modalidades, la velocidad de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 0.05 mmol/min a alrededor de 1.2 mmol/min, alrededor de 0.05 mmol/min a alrededor de 1.0 mmol/min o 0.1 mmol/min a alrededor de 0.5 mmol/min. En algunas modalidades, la velocidad de flujo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) es de alrededor de 0.17 mmol/min.

La velocidad de flujo de la amida de litio en el primer conducto de flujo continuo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. El proceso descrito en la presente puede incluir hacer fluir la amida de litio en el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo de alrededor de 0.2 mmol/min, 0.4 mmol/min, 0.6 mmol/min, 0.8 mmol/min, 1 mmol/min, 1.2 mmol/min o 1.5 mmol/min. El proceso descrito en la presente puede incluir además hacer fluir la amida de litio hacia el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo de alrededor de 0.2 mmol/min a alrededor de 5 mmol/min, alrededor de 0.5 mmol/min a alrededor de 2 mmol/min o alrededor de 0.7 a alrededor de 0.9 mmol/min. En algunas modalidades, la velocidad de flujo de la amida de litio es de alrededor de 0.87 mmol/min. En algunas modalidades, la velocidad de flujo de la amida de litio es de alrededor de 0.9 mmol/min. En algunas modalidades, la velocidad de flujo de la amida de litio se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1-5, 0.1-4, 0.1-3, 0.1-2, 0.1-1.5, 0.1-1.25, 0.1-1, 0.1-0.9, 0.1-0.8, 0.1-0.5, 0.5-5, 0.5-4, 0.5-3, 0.5-2, 0.5-1.5, 0.5-1.25, 0.5-1, 0.5-0.9, 0.5-0.8, 0.1-5, 0.75-4, 0.75-3, 0.75-2, 0.75-1.5, 0.75-1.25, 0.75-1, 0.75-0.9 o 0.75-0.8 mmol/min. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir además hacer fluir la amida de litio hacia el primer conducto de flujo continuo a una velocidad de flujo no superior a 0.5 mmol/min, 1mmol/l, 1.5 mmol/min, 2mmol/min, 2.5 mmol/min, 3 mmol/min, 3.5 mmol/min, 4 mmol/min, 4.5 mmol/min o 5 mmol/min.

En algunas modalidades, la reacción entre el segundo intermedio de reacción con el compuesto de la Fórmula (III) no se realiza en un conducto de flujo continuo. En algunas modalidades, la reacción entre el segundo intermedio de reacción con el compuesto de la Fórmula (III) se realiza en un matraz u otro recipiente de reacción que no implica el flujo continuo.

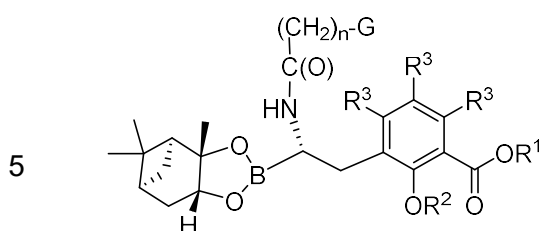
El proceso descrito en la presente también puede incluir una o más etapas conocidas por los expertos en la técnica como útiles para separar y purificar el compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib). La separación y/o purificación puede incluir la extracción, destilación, cromatografía, cristalización y otros métodos de purificación adecuados conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la separación y/o purificación pueden incluir múltiples etapas de extracción usando los mismos o distintos solventes en cada etapa de extracción, y se pueden usar una o más etapas de destilación luego de la extracción para purificar adicionalmente el producto final. En algunas modalidades, la purificación incluye una etapa de cristalización.

El proceso descrito en la presente puede incluir además una o más etapas de preparar una solución madre de los varios reactivos. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir además combinar la amida de litio y el tetrahidrofurano para preparar una solución madre de amida de litio para el primer flujo continuo de la amida de litio. En una modalidad donde el flujo continuo de tetrahidrofurano y el flujo continuo de la amida de litio se proporcionan por separado. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb) y tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto de solución madre de la Fórmula (IIa) o (IIb) para el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, combinar el compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb), tetrahidrofurano y cloruro de trimetilsililo para proporcionar el compuesto de solución madre de la Fórmula (IIa) o (IIb) para el flujo continuo del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb).

El proceso descrito en la presente puede incluir además presurizar el recipiente que contiene las soluciones madre. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente incluye presurizar el primer o el quinto recipiente que comprende la solución madre de amida de litio. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente incluye presurizar el segundo o sexto recipiente que comprende la solución madre del compuesto de la Fórmula (IIa) o (IIb). En una modalidad donde el flujo continuo de tetrahidrofurano y el flujo continuo de la amida de litio se proporcionan por separado, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preparar una solución madre de la amida de litio en tetrahidrofurano y presurizar un recipiente que comprende la amida de litio en solución madre de tetrahidrofurano. En dicha modalidad, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, preparar una solución madre de tetrahidrofurano y presurizar un recipiente que comprende la solución madre de tetrahidrofurano.

En algunas modalidades, el proceso incluye producir el compuesto de la Fórmula Ia. En algunas modalidades, para el compuesto de la Fórmula (Ia), M es $-\text{CH}=\text{CH}-$ y n es 1. En algunas modalidades, para el compuesto de la Fórmula (Ia), M es $-\text{CH}_2-$ y Q es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

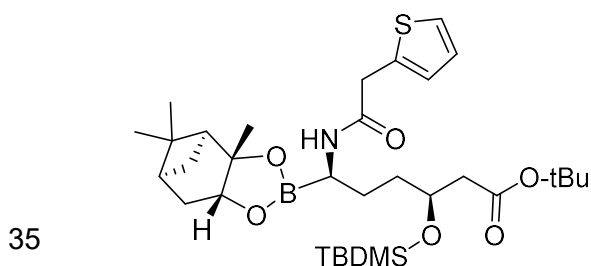
En algunas modalidades, el proceso incluye producir el compuesto de la Fórmula Ib o una sal de este.



R¹ puede ser cualquier grupo de protección de ácido carboxílico adecuado, tales como grupos que forman éster o grupos sililo. En algunas modalidades, R¹ es terc-butilo (t-Bu). En algunas modalidades, R¹ se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, t-amilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, benzhidrilo, fenacilo, fenilo, p-nitrofenilo, metoximetilo, etoximetilo, benciloximetilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, β-metilsulfoniletilo, metiltiometilo, tritilo, β,β,β-tricloroetilo, β-yodoetilo, trimetilsililo, dimetilsililo, acetilmetilo, p-nitrobenzoilmetilo, p-mesilbenzoilmetilo, ftalimidometilo, propioniloximetilo, 1,1-dimetilpropilo, 3-metil-3-butenilo, succinimidometilo, 3,5-di-t-butil-4-hidroxibencilo, mesilmetilo, bencenosulfonil-metilo, feniltiometilo, dimetilaminometilo, piridina-1-óxido-2-metilo, metilsulfonilmetilo, bis(p-metoxifenil)metilo o 2-ciano-1,1-dimetiletilo. Algunos grupos protectores de ácido carboxílico comúnmente utilizados son t-butilo, bencilo, β,β,β-tricloroetilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, trimetilsililo, dimetil-t-butilsililo, fenacetilo o acetonoilo.

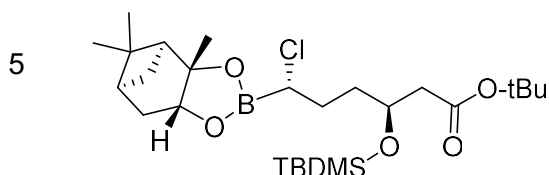
R² puede ser cualquier grupo protector de hidroxilo adecuado. En algunas modalidades, R² es terc-butildimetilsililo (TBDMS). En algunas modalidades, R² se selecciona de bencilo, benzoílo, 2,6-diclorobencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, mesilato, tosilato, dimetoxitritilo (DMT), 9-fenilxantina-9-ilo (Pixilo) y 9-(p-metoxifenil)xantina-9-ilo (MOX), acetilo, bencilo o 4,4'-dimetoxitritilo.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula la es



o una sal de este.

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



o una sal de este.

10

El proceso descrito en la presente puede incluir además realizar la reacción del compuesto de la Fórmula (III), y el segundo intermedio de reacción en una atmósfera de nitrógeno o argón.

15

En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, analizar una muestra de flujo de reacción tomada después del primer conducto de flujo continuo pero antes del segundo conducto de flujo continuo. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente puede incluir, además, analizar una muestra de flujo de reacción tomada después del segundo conducto de flujo continuo pero antes del recipiente que contiene el compuesto de la Fórmula (III).

20

El análisis de las muestras de reacción se puede realizar usando cualquier método analítico conocido adecuado. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente incluye analizar la muestra de reacción usando una cromatografía. En algunas modalidades, el proceso descrito en la presente incluye analizar la muestra de reacción usando HPLC.

25

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

30

35

En algunas modalidades, se puede introducir un flujo adicional para THF para tener un mejor control con respecto a la concentración de amida de litio y estequiometría y ayudar a potenciar la solidez del proceso mediante la prevención

del bloqueo del reactor de tubo LT mediante precipitación de la amida de litio.

En algunas modalidades, la concentración del compuesto (IIa) o (IIb) se puede reducir o ajustar en función de la concentración de la amida de litio en el flujo después de la dilución usando un flujo adicional de THF. La dilución usando un flujo adicional de THF puede ayudar a garantizar un mayor rendimiento y una mejor conversión de materias primas en comparación con otro proceso conocido.

En algunas modalidades, el conducto de flujo continuo, que incluye el primer y segundo conducto de flujo continuo, se puede alargar para aumentar el período de permanencia hasta un grado en que ya no sea necesaria la agitación adicional en el recipiente de recolección a temperatura ambiente para lograr la conversión total del compuesto de material de partida de la Fórmula (IIa) o (IIb). Esto puede ayudar a simplificar el proceso, acortar el tiempo de producción y ahorrar el uso de cualquier recipiente de agitación.

En algunas modalidades, la conversión total del compuesto de material de partida de la Fórmula (IIa) o (IIb) se puede lograr en el proceso y el segundo intermedio de reacción (por ejemplo, compuesto 2d) se puede suministrar directamente a la solución que contiene el compuesto de éster activo de la Fórmula (III).

En algunas modalidades, la cantidad de compuesto de impureza que resulta de la reacción lateral de amida de litio (por ejemplo, compuesto S1 o S2) es inferior a alrededor de 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5%, 0.25% o 0.1% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto de impureza que resulta de la reacción lateral de amida de litio (por ejemplo, compuesto S1 o S2) es inferior a alrededor de 5% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto de impureza que resulta de la reacción lateral de amida de litio (por ejemplo, compuesto S1 o S2) es inferior a alrededor de 1.4% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto de impureza que resulta de la reacción lateral de amida de litio (por ejemplo, compuesto S1 o S2) es inferior a alrededor de 1 % en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto de impureza que resulta de la reacción lateral de amida de litio (por ejemplo, compuesto S1 o S2) es inferior a alrededor de 0.9 % en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto de impureza que resulta de la reacción lateral de amida de litio (por ejemplo, compuesto S1 o S2) se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1% a alrededor de 10%,

alrededor de 0.1% a alrededor de 5%, alrededor de 0.15 a alrededor de 1.0% en el producto final.

En algunas modalidades, la cantidad del diastereómero del compuesto de la
 5 Fórmula (Ia) o (Ib) es inferior a alrededor de 1 % en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad del diastereómero del compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) es inferior a alrededor de 0.9 %, 0.8%, 0.6%, 0.4%, 0.2% o 0.1% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad del diastereómero del compuesto de la Fórmula (Ia) o (Ib) se encuentra en el intervalo de alrededor de
 10 0.1% a alrededor de 10%, alrededor de 0.1% a alrededor de 5%, alrededor de 0.15 a alrededor de 1.0% en el producto final.

En algunas modalidades, la cantidad de impurezas totales es inferior a alrededor de 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5%, 0.25% o 0.1% en el producto
 15 final. En algunas modalidades, la cantidad de impurezas totales es inferior a alrededor de 8% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de impurezas totales es inferior a alrededor de 1.7% o 1.6% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de impurezas totales es inferior a alrededor de 1.4 % en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de impurezas
 20 totales es inferior a alrededor de 1.33 % en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de impurezas totales se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.1% a alrededor de 10%, alrededor de 0.1% a alrededor de 8%, alrededor de 0.15 a alrededor de 1.6% en el producto final.

En algunas modalidades, la cantidad de diastereómero de compuesto A es inferior
 25 a alrededor de 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1.2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.04%, 0.025% o 0.01% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de diastereómero de compuesto A es inferior a alrededor de 0.4% en el producto final. En algunas
 30 modalidades, la cantidad de diastereómero de compuesto A es inferior a alrededor de 0.07% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de diastereómero de compuesto A es inferior a alrededor de 0.05% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de diastereómero de compuesto A se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.001% a alrededor de 1%, alrededor de
 35 0.01% a alrededor de 0.5%, alrededor de 0.01% a alrededor de 0.4% en el producto final.

En algunas modalidades, la cantidad de cualquier impureza desconocida única es inferior a alrededor de 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1.2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.04%, 0.025% o 0.01% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de cualquier impureza desconocida única es inferior a alrededor de 0.4% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de cualquier impureza desconocida única es inferior a alrededor de 0.07% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de cualquier impureza desconocida única es inferior a alrededor de 0.05% en el producto final. En algunas modalidades, la cantidad de cualquier impureza desconocida única se encuentra en el intervalo de alrededor de 0.001% a alrededor de 1%, alrededor de 0.01% a alrededor de 0.5%, alrededor de 0.01% a alrededor de 0.4% en el producto final.

Los siguientes ejemplos describirán adicionalmente la presente invención, y se usan únicamente a efectos ilustrativos, y no se deberían considerar taxativos.

EJEMPLOS

Métodos Analíticos Generales

Con referencia a la Tabla 1 a continuación y los compuestos que se muestran en el Ejemplo comparativo 1, se puede usar un método analítico con parámetros que se muestran en la Tabla 1 para analizar muestras tomadas en varios momentos en el proceso de flujo.

Tabla 1. Un resumen de los parámetros del método analítico

1

1

2

2

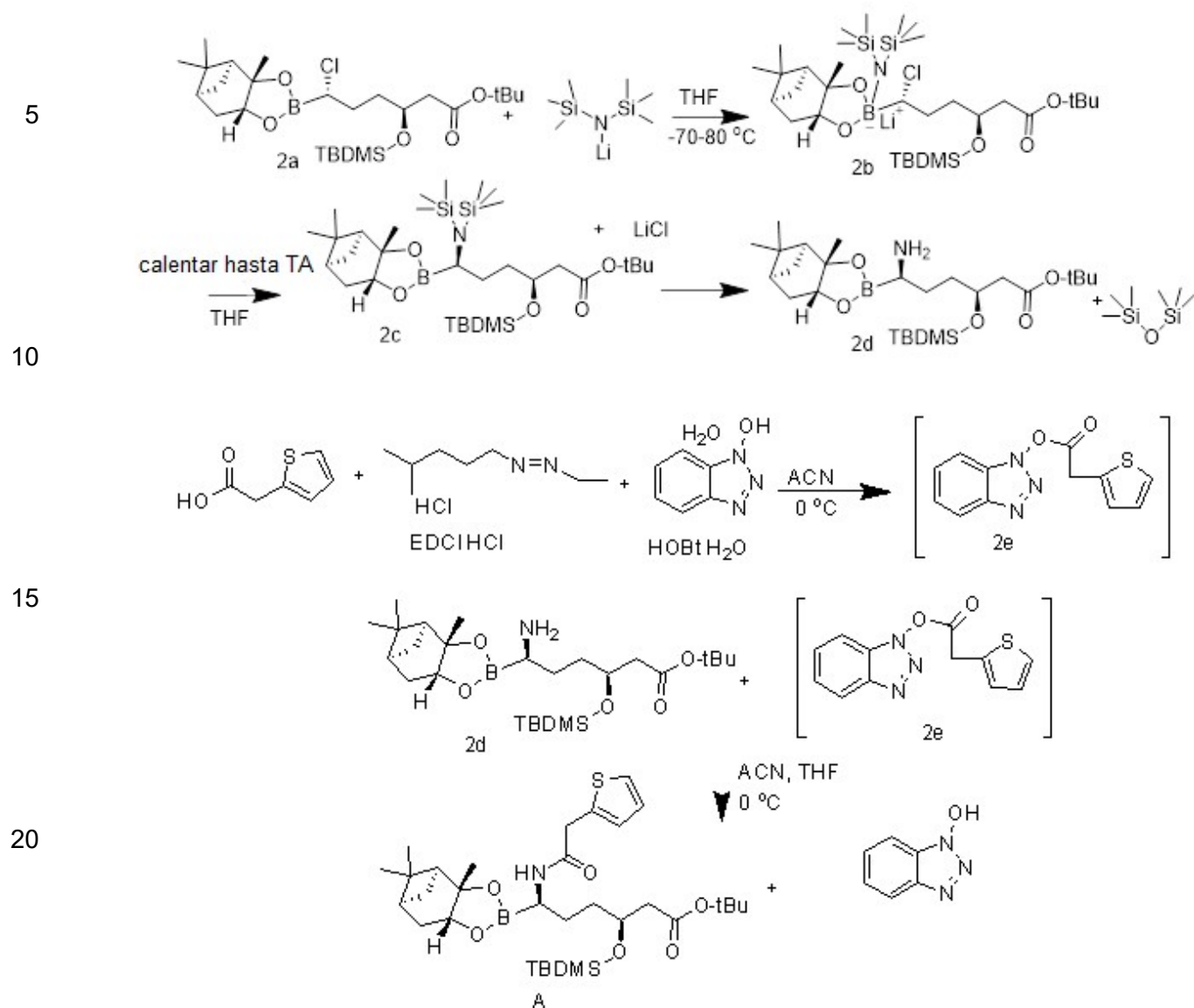
3

	Método A-1 y B-1: Compuesto 2a % en peso (HPLC-CAD)			Método B-2: Compuesto A % en peso, %a (derivatización, HPLC UV)			Producto final: compuesto A % en peso, %a (HPLC UV)		
Columna	Phenomenex Kinetex C ₈ 75 mm x 3.0 mm, 2.6 µm			Phenomenex Kinetex C ₈ 75 mm x 3.0 mm, 2.6 µm			Phenomenex Kinetex C ₈ 75 mm x 3.0 mm, 2.6 µm		
Flujo de columna	1.0 ml/min			1.0 ml/min			1.0 ml/min		
Temperatura de la columna	15°C			15°C			15°C		
Longitud de onda	n.a. (CAD)			235 nm			235 nm		
Volumen de inyección	8µL			8µL			8µL		
Eluyente A	Agua + ácido fórmico al 0.1%			Agua + ácido fórmico al 0.1%			Agua + ácido fórmico al 0.1%		
Eluyente B	Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%			Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%			Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%		
Diluyente	Acetonitrilo			Acetonitrilo			Acetonitrilo		
Gradiente	T (min)	A	B	T (min)	A	B	T (min)	A	B
	0	40	60	0	40	60	0	40	60
	8	25	75	8	25	75	8	25	75
	12	10	90	12	10	90	12	10	90
	16	10	90	16	10	90	16	10	90
	16.1	40	60	16.1	40	60	16.1	40	60
	20	40	60	20	40	60	20	40	60
Tiempo de ejecución	20 min (4 min pos ejecución)			20 min (4 min pos ejecución)			20 min (4 min pos ejecución)		

Ejemplo Comparativo 1

Las reacciones descritas en el Esquema 2 se realizaron en un experimento en lote.

Esquema 2.



Se mezcla aproximadamente 27 % de la solución del compuesto 2a en THF con una pequeña cantidad de TMS-Cl (3 % molar) y se enfrió hasta -70 °C a -80 °C. Se dosificaron 1.10 equiv. (en función del % en peso del Compuesto 2a mediante HPLC) de una solución al 25 % de LHMDs en THF (preenfriado hasta -10 °C) de manera que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -70 °C. Luego de la adición completa, se agitó la mezcla durante 30 min adicionales a -70 °C y se analizó para el Compuesto 2a residual mediante el método A ($\leq 2.5\%$ en peso del compuesto 2a restante). Se tomó una muestra de la mezcla de reacción para determinar si debería agregarse una cantidad adicional de LHMDs. Luego, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente (comúnmente: 1 - 3 h), hasta que se detectó la conversión completa mediante cromatografía.

Para la preparación del compuesto 2e, se enfrió previamente una suspensión del ácido 2-tiofen-acético purificado e hidroxibenzotriazol en acetonitrilo hasta -5 a 5 °C y se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC·HCl) en porciones de manera que se mantuvo la temperatura a -5 a 5 °C.

5

La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 2 - 5 h a -5 a 5 °C. Por último, la mezcla de reacción mencionada anteriormente de la etapa 1 se dosificó al compuesto 2d a -5 a 5 °C, y la suspensión resultante se agitó durante 3 h a -5 a 5 °C y luego se calentó hasta temperatura ambiente.

10

La mezcla se inactivó mediante la adición de aproximadamente una solución de NaHCO₃ acuosa al 5%. Se agregó heptano y se separaron las capas. La capa orgánica superior que contiene producto se lavó posteriormente dos veces más con aproximadamente NaHCO₃ acuoso al 5 % y agua, y se filtró en cartuchos de carbono. Por último, se realizó un cambio de solvente de destilación a heptano a presión reducida a T < 40 °C (diana: 20 - 25 °C), con verificación de retiro completo de acetonitrilo con método de cromatografía A (A-2). El producto comenzó generalmente a precipitarse en esta etapa. Si no comenzó la precipitación, se agregaron cristales germinales para inducir la cristalización. La suspensión de producto resultante se enfrió hasta -5 a 5 °C y se agitó adicionalmente durante 2 h a dicha temperatura. El producto de Compuesto A se recogió mediante filtración, se lavó en porciones con heptano frío y se secó a presión reducida a < 45 °C. El producto final se analizó usando el método A (A-3).

25

Ejemplo 1

Se usa un primer recipiente para almacenar y proporcionar la solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (en THF), se usa un segundo recipiente para almacenar y proporcionar una solución de compuesto 2a en tetrahidrofurano. Se usa un primer conducto de flujo continuo para mezclar la bis(trimetilsilil)amida de litio y los reactivos de compuesto 2a y para suministrar la mezcla de reacción a la siguiente etapa. Se usa un segundo conducto de flujo continuo para calentar la mezcla de reacción que sale del primer conducto de flujo continuo y para suministrar la mezcla de reacción a la siguiente etapa. Se usa un recipiente para llevar a cabo la reacción de producción del compuesto 2e y de recolección del compuesto 2d que sale del segundo conducto de flujo continuo para que el compuesto 2e y el compuesto 2d puedan reaccionar para formar el compuesto A.

35

Durante el proceso de reacción, se agregó de forma continua la solución madre de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF al proceso de reacción desde el recipiente a través de una válvula y la bis(trimetilsilil)amida de litio se enfrió previamente antes de alcanzar el primer conducto de flujo continuo; se agregó continuamente una

5 solución madre del compuesto 2a en THF al proceso de reacción desde el recipiente a través de una válvula; la mezcla de bis(trimetilsilil)amida de litio y el compuesto 2a fluyó de manera continua a través del primer conducto de flujo continuo, que se mantuvo a alrededor de -30 °C usando un baño de enfriamiento. La mezcla de reacción salió del primer conducto de flujo continuo hacia el segundo

10 conducto de flujo continuo, que se mantuvo a temperatura ambiente o se mantuvo entre 20°C - 30°C usando un baño. Se usó el segundo conducto de flujo continuo para calentar la mezcla de reacción que salió del primer conducto de flujo continuo. Luego, la mezcla de reacción se suministró a un recipiente. El recipiente se mantuvo a -5°C a 5°C y contenía el compuesto 2e. La mezcla del compuesto

15 2d y el compuesto 2e se agitaron en el recipiente durante 2-5 horas antes de tomar una muestra para determinar el rendimiento del compuesto A. Se puede usar una válvula para acoplarse de forma fluida a un recipiente o a un conducto de flujo continuo para controlar el flujo de las soluciones de reacción.

20 La configuración funciona a flujo constante y se usó un baño de enfriamiento para enfriar previamente las soluciones y mantener la temperatura de reacción necesaria. La primera parte de la configuración (para la adición de LHMDs) funciona a temperatura baja (reactor de flujo de temperatura baja). Algunas secciones de la configuración, que incluye tubos para suministrar la

25 bis(trimetilsilil)amida de litio y/o la solución del compuesto 2a se enfrió previamente para garantizar la mezcla rápida de los dos flujos y una transferencia térmica eficaz. La segunda parte del reactor de flujo (para la reacción de reordenamiento) funciona a temperatura elevada (en este caso, a temperatura ambiente - reactor de flujo a temperatura ambiente). El elemento fundamental de

30 esta configuración fue calentar la solución de reacción hasta la temperatura diana. Después de la ejecución en el reactor de flujo a temperatura ambiente, se recogió la solución en un recipiente y se agitó a temperatura ambiente hasta alcanzar la conversión total (en función del método de cromatografía A en el proceso de lote en menos de 1.0% en peso del compuesto 2a restante). Luego, esta solución se

35 dosificó a la solución del éster 2e, que se preparó de acuerdo con el protocolo en lote y se trató adicionalmente como en el protocolo en lote.

Se puede tomar una muestra de método B (B-1) después de ejecutar el reactor a baja temperatura para verificar la velocidad de conversión. A los efectos de controlar adicionalmente las condiciones de reacción, se introdujo el método B: La muestra del método A se convirtió en el segundo intermedio de reacción usando el éster activo y se analizó la muestra después de la amidación completa (en este caso, derivatización). Este método proporciona un resumen acerca de la calidad esperada del producto y el rendimiento después de la reacción de reordenamiento.

Ejemplo 2.

El recipiente para almacenar y proporcionar bis(trimetilsilil)amida de litio (25 % en THF) se configuró en alrededor de 1.5- 1.0 mol eq. del compuesto 2a. El recipiente para el compuesto 2a se diluyó con THF hasta una concentración final de 27% en peso. Se enfriaron previamente tanto bis(trimetilsilil)amida de litio como las soluciones del compuesto 2a hasta una temperatura operativa «temperatura baja» de conducto de flujo continuo a alrededor de -30 °C. El conducto de flujo continuo a baja temperatura tenía una longitud de 12m, un diámetro de 0.88 cm, que correspondía a un período de permanencia de alrededor de 70 seg. El conducto de flujo continuo a temperatura ambiente tenía una longitud de 12m, un diámetro de alrededor de 1.73 cm, que correspondía a un período de permanencia de 4.5 min. El primer recipiente se usó para recoger los desechos al comienzo de la ejecución hasta el establecimiento adecuado de todos los flujos. El segundo recipiente se usó en el caso de un problema como la obstrucción, en cuyo caso podría activarse una secuencia de detenimiento automática. En caso de obstrucción, se derivaría el flujo hacia el segundo recipiente para que no se contamine el producto recogido hasta ese momento. La mezcla de reacción se suministró al recipiente y se agitó con el compuesto 2e a temperatura ambiente. Se instalaron dos válvulas de muestra y para tomar muestras para análisis de cromatografía de la conversión de reacción, una válvula después del primer conducto de flujo continuo y una válvula después del segundo conducto de flujo continuo.

La mezcla de reacción se agitó durante 10 min en el recipiente de recolección, y el análisis de la muestra mostró un perfil de impurezas típico, lo que significa que no se detectaron impurezas desconocidas. El análisis de las muestras tomadas después del primer conducto de flujo continuo usando el método A demostró una cantidad muy pequeña de compuesto 2a restante. Los resultados de la cantidad residual del compuesto 2a detectada en el proceso se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Cantidad residual del compuesto 2a detectada en el proceso

5		Después del primer conducto de flujo continuo (Método B- 1)	Después del segundo conducto de flujo continuo (Método A-1)	Después de 10 min en recipiente de recolección (20 ° C)	Después de 60 min en recipiente de recolección (20 ° C)
10	Compuesto residual 2a (% en peso)	0.36	0.06	0.12	0.12

Ejemplo 3.

Se usó la configuración experimental. Se usa un primer recipiente para almacenar y proporcionar la solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (en THF), se usa un
15 segundo recipiente para almacenar y proporcionar una solución de compuesto 2a en tetrahidrofurano. Se usa un primer conducto de flujo continuo para mezclar la bis(trimetilsilil)amida de litio y los reactivos de compuesto 2a y para suministrar la mezcla de reacción a la siguiente etapa. Se usa un segundo conducto de flujo
20 continuo para calentar la mezcla de reacción que sale del primer conducto de flujo continuo y para suministrar la mezcla de reacción a la siguiente etapa. Se usa un recipiente para llevar a cabo la reacción de producción del compuesto 2e y de recolección del compuesto 2d que sale del segundo conducto de flujo continuo
204 para que el compuesto 2e y el compuesto 2d puedan reaccionar para formar el compuesto A. Se usa un recipiente adicional para almacenar y proporcionar la
25 solución de THF en corriente separada que se combinará con la solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (en THF).

Durante el proceso de reacción, se agregó de manera continua la solución madre
30 de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF al proceso de reacción desde el recipiente a través de una válvula y una solución madre de THF separada se almacenó en el recipiente y se agregó de forma continua al proceso de reacción para diluir la bis(trimetilsilil)amida de litio en la corriente de flujo antes de mezclar la bis(trimetilsilil)amida de litio con el compuesto 2a. La solución de
35 bis(trimetilsilil)amida de litio se enfrió previamente hasta -30 °C antes de alcanzar el primer conducto de flujo continuo. Se agregó de forma continua la solución madre del compuesto 2a en THF al proceso de reacción desde el recipiente a

través de una válvula; la mezcla de bis(trimetilsilil)amida de litio (diluido) y compuesto 2a fluyó de manera continua a través del conducto de flujo continuo, que se mantuvo a alrededor de -30 °C usando un baño de enfriamiento. La mezcla de reacción salió del primer conducto de flujo continuo hacia el segundo conducto de flujo continuo, que se mantuvo a temperatura ambiente o se mantuvo entre 20°C - 30°C usando un baño. Se usó el segundo conducto de flujo continuo para calentar la mezcla de reacción que salió del primer conducto de flujo continuo. Luego, la mezcla de reacción se suministró a un recipiente 205. El recipiente se mantuvo a -5°C a 5°C y contenía el compuesto 2e. Luego, el compuesto 2d se suministró desde el conducto de flujo continuo al recipiente para reaccionar con el compuesto 2e. Se puede usar una válvula para acoplarse de forma fluida a un recipiente o a un conducto de flujo continuo para controlar el flujo de las soluciones de reacción.

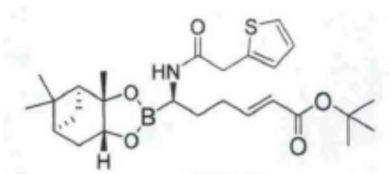
Cuando se introdujo un flujo adicional del THF en el flujo del tercer recipiente antes de combinar la bis(trimetilsilil)amida de litio y el compuesto 2a, la dilución de la amida de litio puede evitar el bloqueo del primer conducto de flujo continuo que se mantuvo a temperaturas inferiores y, por lo tanto, tiene una influencia positiva en la solidez del proceso. La configuración de flujo se estableció de manera que la bis(trimetilsilil)amida de litio fuera 1.10 eq. del compuesto 2a, y la bis(trimetilsilil)amida de litio (LHDMS) tuviera una concentración de 17% después de la mezcla con la corriente separada de THF. También se analizó un mayor nivel de LHMDs con una relación molecular de 1.18 eq del compuesto 2a. La Tabla 3 muestra los resultados del proceso con THF introducido para diluir la amida de litio.

Después de la conversión completa, las muestras se convirtieron en el producto final usando el compuesto de éster activo 2e para evaluar la calidad del producto y el perfil de impurezas del compuesto de producto final A. Para la derivatización de la muestra, se usaron las mismas condiciones de estequiometría y reacción para la síntesis del compuesto A en lote, y se analizó el producto a partir de la solución después de la amidación. Se usó el procedimiento de derivatización a pequeña escala para el método de análisis A que se muestra en la Tabla 1, y luego se compararon las muestras con los datos del producto aislado.

Tabla 3. Parámetros del experimento para el proceso de reacción con THF introducido para diluir la amida de litio

	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 3 (aislada)
TB(° C)	-30	-30	-30	-30
TA (° C)	20	20	20	20
LiHMDS (ml/min)	1.46	1.57	1.46	1.46
THF (ml/min)	0.67	0.67	0.67	0.67
Compuesto 2a (ml/min)	3.89	3.89	3.89	3.89
Compuesto 2a (g/g)	27.12%	27.12%	27.12%	27.12%
Tiempo TB (s)	72.06	70.74	72.06	72.06
Tiempo TA (min)	4.49	4.41	4.49	4.49
Eq LiHMDS/compuesto 2a	1.10	1.17	1.18	1.18
Compuesto residual 2a (% en peso)	1.10	0.22	0.97	NA
Rendimiento del compuesto A (método A)	52.37%	51.12%	63.85%	63.79%
Según producto (a%)	2.8	4.4	2.7	0.86

Además, la concentración elevada de bis(trimetilsilil)amida de litio puede conllevar un aumento en la cantidad de producto derivado formado. Se puede formar un producto derivado mediante desprotonación α seguido de eliminación cuando se usa bis(trimetilsilil)amida de litio en exceso.

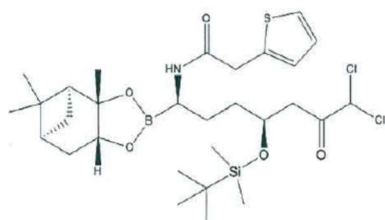


Compuesto S1

Este compuesto de producto derivado S1 se elimina en aproximadamente 70% en la etapa de cristalización del compuesto A. La presencia de cantidades en aumento del producto derivado puede conllevar dificultades en la cristalización del compuesto A y, por lo tanto, puede tener una gran influencia en el rendimiento del producto.

Otro producto derivado generado a partir del uso de una concentración elevada o un exceso de sal de litio, tal como (t-butil litio), puede incluir el compuesto S2:

5



(S2).

10

La dilución del flujo de amida de litio con una corriente adicional de THF puede ayudar a proporcionar un mejor control con respecto a la concentración y estequiometría de amida de litio. También puede ayudar a potenciar la solidez del proceso al evitar la precipitación de LHMDs a partir del bloqueo del conducto de flujo continuo.

15

Ejemplo 4

20

Se usó la configuración experimental del ejemplo 2, salvo que se ajustó el período de permanencia en el segundo conducto de flujo continuo en el proceso de flujo continuo. El período de permanencia en el segundo conducto de flujo continuo (temperatura ambiente) se comparó a 4.5 min y alrededor de 15 min. Los resultados mostraron que un período de permanencia de 15 min en el segundo conducto de flujo continuo aumentó la velocidad de conversión y el rendimiento del compuesto A. Los resultados también indicaron que la síntesis del compuesto 2d en los conductos de flujo continuo puede lograr la conversión total y no requirió un recipiente de recolección adicional o período de agitación a temperatura ambiente.

25

Ejemplo 5

30

Se analizó la síntesis directa del compuesto A usando el proceso de flujo usando las siguientes etapas: se sintetizó una determinada cantidad de compuesto de éster activo 2e en el recipiente de recolección 205 y se recogió la cantidad correspondiente del compuesto 2d en este recipiente después de hacerlo fluir a través del segundo conducto de flujo continuo 204. Después de recoger el material necesario, se trató la mezcla de reacción de acuerdo con el protocolo de lote y se aisló el Compuesto A después de la destilación y cristalización. Los resultados se muestran en la Tabla 4. En la Tabla 4, se comparó la calidad y el rendimiento del producto aislado con los datos del método de derivatización usado en el método B, y los resultados demostraron que los datos del análisis del método B eran fiables.

35

Tabla 4. Parámetros de experimento para el proceso de reacción con síntesis directa del compuesto A en el recipiente de recolección.

		Muestra 1	Muestra 2	Muestra 2 (aislada)
5	TB(° C)	-30	-30	-30
	TA (° C)	20	20	20
	LiHMDS (ml/min)	1.6	1.6	1.6
	THF (ml/min)	0.78	0.78	0.78
10	Compuesto 2a (ml/min)	3.57	3.57	3.57
	Compuesto 2a en THF (% en peso)	32	32	32
	Tiempo TB (s)	72.06	72.06	72.06
	Tiempo TA (min)	15.06	15.06	15.06
	Eq LiHMDS/compuesto 2a	1.11	1.11	1.11
	Compuesto residual 2a (% en peso)	0.70	0.63	NA
15	Rendimiento del compuesto A (método A)	55.28%	62.12%	59.93%
	Según producto (a%)	3.0	3.2	0.94

La conversión directa del compuesto 2d al compuesto A se puede lograr mediante la recolección del compuesto 2d en la solución del compuesto de éster activo 2e en un recipiente. Este proceso conlleva la reducción del tiempo de reacción, lo que simplifica el proceso y aumenta la productividad general.

Ejemplo 7

Se analizó la síntesis directa del compuesto A usando el proceso de flujo con las siguientes etapas que se muestran en la Tabla 5. Se calcularon todos los equivalentes materiales en función del % en peso del compuesto 2a medido a partir del análisis de HPLC-CAD. La cantidad de compuesto 2a en el THF medida usando HPLC-CAD fue de alrededor de 45.5% (peso), 39.3 mmol y alrededor de 20.3 g.

Los valores en el proceso se basaron en 45 g del compuesto 2a, que equivalían a una ejecución durante 20 min (los recipientes se llenaron con un exceso de solución para representar la secuencia de inicio y detenimiento). Con fines comparativos, los valores proporcionados se basaron en el estado estacionario de la reacción.

Tabla 5. Parámetros de reacción para la síntesis directa del compuesto A usando un proceso de flujo continuo

	Etapa	Reactivo
5	Inertización del equipo	
	Preparación de soluciones de suministro	
10	Carga del compuesto 2a como solución al 45% en THF en el recipiente (cantidad del compuesto 2a determinada mediante HPLC)	Compuesto 2a en THF (45 g del compuesto 2a, volumen 45 ml, 38.32 mmol)
	Carga de THF en el recipiente	THF (16.87 g, 19.08 ml y 5.95 mol eq)
15	Carga de TMSCl en el recipiente	TMSCl (0.13 g, 0.12 ml, 0.18 mmol y 0.03 mol eq)
20	Carga de LHMDs como solución al 25% en THF en el recipiente Cantidad de reactivo/compuesto 2a (en peso) = alrededor de 1.37– la cantidad realmente necesaria depende del ensayo del compuesto 2a y la solución de LHMDs y se controla con el análisis de HPLC (por ejemplo, método A)	LHMDs alrededor de solución al 25% en THF (27.84 g, 31.17 ml, 43.25 mmol y 1.10 mol eq)
	Carga de THF en el recipiente Cantidad de reactivo/compuesto 2a (en peso) = 0.60 Realizado durante alrededor de 30 min	THF (12.14 g, 13.73 ml, 168.29 mol, 4.28 mol eq)
25	Preparación del compuesto de solución de éster 2e	
	Carga del compuesto ácido 2-tiofen-acético purificado	ácido 2-tiofen-acético (7.10 g, 49.94 mmol, 1.3 mol eq)
30	Carga de HOBt·H ₂ O	HOBt (7.97 g, 51.9 mmol, 1.3 mol eq)

5	Adición de acetonitrilo - reactivos que se suspenderán	Acetonitrilo (31.75 g, 40.7 ml, 773.4 mmol con un peso relativo de alrededor de 2.01)
	Enfriamiento hasta -5 °C a 5 °C	
	Adición de EDC.HCl en partes con enfriamiento, para que se pueda mantener una temperatura de - 5 °C a 5 °C (reacción exotérmica menor observada)	EDCI (11.91 g, 62.13 mmol, 1.6 mol eq)
10	Agitación de la suspensión resultante durante 2-5 h a -5°C-5 °C	
	Proceso de flujo continuo para preparar el compuesto 2d	
	Configurar temperatura de baño de enfriamiento hasta -30°C (primer conducto de flujo continuo)	
15	Configurar temperatura de baño de calentamiento hasta 20°C (segundo conducto de flujo continuo)	
	Inicio de reactor de flujo:	
	a) Configurar válvula a recipiente de corriente de desechos	
20	b) Configurar flujo de THF (recipiente de presión) = 0.69 g/min	
	c) Configurar compuesto 2a en flujo de THF (recipiente de presión) = 3.21 g/min	
	d) Configurar flujo de LHMDs/THF (recipiente de presión) = 1.43 g/min	
25	e) Esperar flujo/presión constante	
	f) Configurar válvula en recipiente de recolección	
	HPLC (Método B): <i>conversión del compuesto 2a después de la ejecución en el primer conducto de flujo continuo</i>	
25	Método HPLC B: <i>Derivatización con compuesto de éster activo 2e</i>	
	Período de recolección: Recoger solución de reacción durante estado estable a partir del conducto de flujo continuo en el recipiente durante alrededor de 20 min	

5	Detenimiento de reactor de flujo: a) Configurar flujo de LHMDs/THF (recipiente de presión) = 0 g/min b) Configurar compuesto 2a en flujo de THF (recipiente de presión) = 0 g/min c) Esperar que último compuesto 2a en THF alcance extremo del reactor de flujo d) Configurar válvula a recipiente de corriente de desechos e) Descargar reactor de flujo con THF en recipiente de corriente de desechos f) Configurar flujo de THF (recipiente de presión) = 0 g/min	
	Acoplamiento de amida (compuesto 2d- compuesto A)	
10	Se puede mantener la recolección de la corriente de flujo en solución de compuesto de éster activo 2e obtenida anteriormente a -5 °C a 5 °C	Mezcla de reacción que contiene el compuesto 2d (ejecución de 94.15 ml durante 20 min)
	Agitación de mezcla de reacción durante ≥ 3h a -5 °C a 5 °C	
15	Calentamiento de mezcla de reacción hasta 18 °C a 24 °C (durante la noche)	
	Tratamiento de extracción y filtración de carbono	
20	Adición de solución de NaHCO ₃ al 5%	NaHCO ₃ al 5% (alrededor de 47.8 g, 47.8 ml, 28.4 mmol, vol relativo 2.36)
	Adición de heptano	heptano (32.7 g, 47.7 ml, 327.1 mmol, vol relativo 2.36)
25		
	Enjuagar línea con heptano	heptano (318.48 g, 26.93 ml, 184.4 mmol, vol relativo 1.33)
30	Separación de fases - retiro de capa acuosa inferior	
	Adición de solución de NaHCO ₃ al 5%	NaHCO ₃ al 5% (alrededor de 47.8 g, 47.8 ml, 28.4 mmol, vol relativo 2.36)
35		

5	Separación de fases - retiro de capa acuosa inferior	
	Repetir la adición de la solución de NaHCO ₃ y las etapas de separación de fases	
	Adición de agua	Agua (47.8 g, 47.8 ml, 2652.4 mmol, vol. rel. 2.36)
	Separación de fases - retiro de capa acuosa inferior	
	Filtración de capa orgánica que contenía producto sobre cartucho de carbono (Carbofil PHA / Filtrox)	Carbono (2.03 g, peso rel. 0.10)
10		
	Enjuagar filtro con heptano	heptano (16.4 g, 23.9 ml, 163.6 mmol, vol. rel. 1.18)
	Tratamiento de extracción y filtración de carbono	
15	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana 80mL/33.9g (compuesto 2a 100% de conversión) Lab: T M=40°C / 300-200mbar	col. diana 47.78 ml (vol. rel. 2.36)
	Adición de heptano	heptano (47.1 g, 68.7 ml, vol relativo 3.39)
20	Verificar inicio de cristalización (si fuera necesario, adición de cristales germinales)	Cristales germinales del compuesto A (0.006 g, 0.01 mmol)
	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana de alrededor de 115mL/33.9g Lab: T M=40°C / 180-130 mbar	col. diana 68.7 ml (vol. rel. 3.39)
25	Adición de heptano	heptano (47.1 g, 68.7 ml, vol relativo 3.39)
	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana de alrededor de 115mL/33.9g Lab: T M=40°C / 130-95 mbar	col. diana 68.7 ml (vol. rel. 3.39)
30		

5	Adición de heptano	heptano (47.1 g, 68.7 ml, vol relativo 3.39)
	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana de alrededor de 115mL/33,9g Lab: T M=40°C / 95 mbar	col. diana 68.7 ml (vol. rel. 3.39)
	Adición de heptano	heptano (47.1 g, 68.7 ml, vol relativo 3.39)
10	Análisis GC: Acetonitrilo ≤ 0.10% en peso (en heptano) Si fuera necesario, repetir último ciclo de adición de heptano + destilación	
	Cristalización	
	Agitación de suspensión del producto durante 1h a 18-24°C	
15	Enfriamiento hasta -5-5°C (de manera alternativa: -15°C}	
	Agitación durante 2h	
	Filtración del producto	
	Lavado de torta de filtración con heptano frío (en partes)	heptano (46.3 g, 67.4 ml)
	Secado del producto	
20	Secado del producto húmedo al vacío a <45°C Análisis LOD: ≤ 1.0% OLD	
	Descarga del compuesto de producto seco A	Compuesto A (14.62 g, 23.6 mmol)

25 Ejemplo 8

Se analizó la síntesis directa del compuesto A usando el proceso de flujo con las siguientes etapas que se muestran en la Tabla 6. Se calcularon todos los equivalentes materiales en función del % en peso del compuesto 2a medido a partir del análisis de HPLC-CAD. La cantidad de compuesto 2a en el THF medida usando HPLC-CAD fue de alrededor de 53.2% (peso), 40.4 mmol y alrededor de 20.8 g.

Los valores en el proceso se basaron en 39.1 g del compuesto 2a, que equivalían a una ejecución durante 20 min (los recipientes se llenaron con un exceso de solución para representar la secuencia de inicio y detenimiento). Con fines comparativos, los valores proporcionados se basaron en el estado estacionario de la reacción.

Tabla 6. Parámetros de reacción para la síntesis directa del compuesto A usando un proceso de flujo continuo

	Etapa	Reactivo
	Inertización del equipo	
5	Preparación de soluciones de suministro	
	Carga del compuesto 2a como solución al 53% en THF en el recipiente (cantidad del compuesto 2a determinada mediante HPLC) Cantidad de reactivo/compuesto 2a = 1.89	Compuesto 2a en THF (39.1 g del compuesto 2a, volumen 41.16 ml, 40.24 mmol)
10	Carga de THF en el recipiente Cantidad de reactivo/compuesto 2a (en peso) = 0.83	THF (25.82 g, 29.21 ml y 8.9 mol eq)
15	Carga de LHMDs como solución al 19% en THF en el recipiente Cantidad de reactivo/compuesto 2a (en peso) = alrededor de 1.77– la cantidad realmente necesaria depende del ensayo del compuesto 2a y la solución de LHMDs y se controla con el análisis de HPLC (por ejemplo, método A)	LHMDs alrededor de solución al 19% en THF (35.35 g, 39.58 ml, 42.25 mmol y 1.05 mol eq)
	Preparación de solución de éster - compuesto 2e	
20	Carga del compuesto ácido 2-tienilacético purificado	Ácido 2-tienilacético (7.27 g, 51.10 mmol, 1.27 mol eq)
	Carga de HOBt·H ₂ O	HOBt (8.16 g, 53.12 mmol, 1.32 mol eq)
25	Adición de acetonitrilo - reactivos que se suspenderán	Acetonitrilo (32.49 g, 41.65 ml, 794.46 mmol con un peso relativo de alrededor de 2.01)
	Enfriamiento hasta -5 °C a 5 °C	

	Adición de EDC·HCl en partes con enfriamiento, para que se pueda mantener una temperatura de - 5 °C a 5 °C (reacción exotérmica menor observada)	EDCI (12.19 g, 63.59 mmol, 1.58 mol eq)
	Agitación de la suspensión resultante durante 2-5 h a -5 °C -5 °C	
5	Proceso de flujo continuo para preparar el compuesto 2d	
	Configurar temperatura de baño de enfriamiento hasta -10°C (primer conducto de flujo continuo)	
	Configurar temperatura de baño de calentamiento hasta 20°C (segundo conducto de flujo continuo)	
10	Inicio de reactor de flujo: a) Configurar válvula a recipiente de corriente de desechos b) Configurar flujo de THF (recipiente de presión) = 0.69 g/min c) Configurar compuesto 2a en flujo de THF (recipiente de presión) = 3.57 g/min d) Configurar flujo de LHMDs/THF (recipiente de presión) = 1.87 g/min e) Esperar flujo/presión constante	
15	f) Configurar válvula en recipiente de recolección	
	IPC-1 (HPLC): extracción de muestras después del primer conducto de flujo continuo HPLC (Método B): <i>conversión del compuesto 2a después de la ejecución en el primer conducto de flujo continuo</i> ($\leq 1\%$ en peso del compuesto 2a se dejó sin reaccionar de acuerdo con la reacción en lote)	
20	Método HPLC B: <i>Derivatización con compuesto de éster activo 2e</i>	
	Período de recolección: una vez que se logró el estado estable, se recogió la solución de reacción del conducto de flujo continuo en el recipiente durante alrededor de 20 min	
	Detenimiento de reactor de flujo: a) Configurar flujo de LHMDs/THF (recipiente de presión) = 0 g/min b) Configurar compuesto 2a en flujo de THF (recipiente de presión) = 0 g/min c) Esperar que último compuesto 2a en THF alcance extremo del reactor de flujo d) Configurar válvula a recipiente de corriente de desechos e) Descargar reactor de flujo con THF en recipiente de corriente de desechos f) Configurar flujo de THF (recipiente de presión) = 0 g/min (solamente se usó el recipiente para secuencia de inicio y detenimiento)	
25		
30		

5

Acoplamiento de amida (compuesto 2d- compuesto A)	
Se puede mantener la recolección de la corriente de flujo en solución de compuesto de éster activo 2e obtenida anteriormente a -5 °C a 5 °C	Mezcla de reacción que contiene el compuesto 2d (ejecución de 101.60 ml durante 20 min)
Agitación de mezcla de reacción durante ≥ 3h a -5 °C a 5 °C	
Calentamiento de mezcla de reacción hasta 18 °C a 24 °C (durante la noche)	
Tratamiento de extracción y filtración de carbono	
Adición de solución de NaHCO ₃ al 5%	NaHCO ₃ al 5% (alrededor de 48.98 g, 48.98 ml, 29. mmol, vol relativo 2.36)
Adición de heptano	heptano (333.54g, 48.89 ml, 334.69 mmol, vol relativo 2.36)
Agitar (15min) y asentar (15min)	
Separación de fases - retiro de capa acuosa inferior	
Adición de solución de NaHCO ₃ al 5%	NaHCO ₃ al 5% (alrededor de 48.98 g, 48.98 ml, 29. mmol, vol relativo 2.36)
Agitar (15min) y asentar (15min)	
Separación de fases - retiro de capa acuosa inferior	
Repetir la adición de la solución de NaHCO ₃ y las etapas de separación de fases	
Adición de agua	Agua (48.98 g, 48.98 ml, 29. mmol, vol relativo 2.36)
Separación de fases - retiro de capa acuosa inferior	
Tratamiento de extracción y filtración de carbono	

30

5	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana 80mL/33.9g (compuesto 2a 100% de conversión)	col. diana 47.78 ml (vol. rel. 2.36)
	Adición de heptano	heptano (48.4 g, 70.55 ml, vol relativo 3.39)
	Verificar inicio de cristalización (si fuera necesario, adición de cristales germinales)	Cristales germinales del compuesto A (0.006 g, 0.01 mmol)
10	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana de alrededor de 115mL/33,9g Lab: T M=40°C / 180-130mbar	col. diana 70.55 ml (vol. rel. 3.39)
15	Adición de heptano	heptano (47.1 g, 68.7 ml, vol relativo 3.39)
	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana de alrededor de 115mL/33,9g Lab: T M=40°C / 130-95 mbar	col. diana 70.55 ml (vol. rel. 3.39)
20	Adición de heptano	heptano (48.4 g, 70.55 ml, vol relativo 3.39)
	Concentración de destilación al vacío a <40°C hasta volumen diana de alrededor de 115mL/33,9g Lab: T M=40°C / 95 mbar	col. diana 70.55 ml (vol. rel. 3.39)
25	Adición de heptano	heptano (47.1 g, 68.7 ml, vol relativo 3.39)
	Análisis GC: Acetonitrilo ≤ 0.10% en peso Si fuera necesario, repetir último ciclo de adición de heptano + destilación	
30	Cristalización	
	Agitación de suspensión del producto durante 1h a 18-24°C	
	Enfriamiento hasta -5-5°C	

35

40

Agitación durante 2h	
Filtración del producto	
Lavado de torta de filtración con heptano frío (en partes)	heptano (47.52 g, 69.27 ml)
Secado del producto	
Secado del producto húmedo al vacío a <45°C Análisis LOD: ≤ 1.0% OLD	
Descarga del compuesto de producto seco A	Compuesto A (14.62 g, 23.6 mmol)

La cantidad del compuesto A obtenida fue de alrededor de 18.07g, y el rendimiento basado en el análisis de HPLC fue de alrededor de 72.89%. La pureza del compuesto de producto final A, en función del análisis de HPLC fue de

5 alrededor de 99.9%.