

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7187477号
(P7187477)

(45)発行日 令和4年12月12日(2022.12.12)

(24)登録日 令和4年12月2日(2022.12.2)

(51)国際特許分類
B 01 J 19/00 (2006.01)
B 01 J 19/24 (2006.01)
C 07 C 217/10 (2006.01)
C 07 C 213/06 (2006.01)
C 07 D 249/08 (2006.01)

F I
B 01 J 19/00 **3 2 1**
B 01 J 19/24 **Z**
C 07 C 217/10
C 07 C 213/06
C 07 D 249/08 **5 3 7**

請求項の数 15 (全58頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-554832(P2019-554832)
(86)(22)出願日 平成30年4月6日(2018.4.6)
(65)公表番号 特表2020-520298(P2020-520298
A)
(43)公表日 令和2年7月9日(2020.7.9)
(86)国際出願番号 PCT/US2018/026557
(87)国際公開番号 WO2018/187745
(87)国際公開日 平成30年10月11日(2018.10.11)
審査請求日 令和3年4月2日(2021.4.2)
(31)優先権主張番号 62/482,515
(32)優先日 平成29年4月6日(2017.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 501228071
エスアールアイ インターナショナル
S R I International
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
0 2 5 メンロパーク レイベンスウッド
アベニュー 3 3 3
3 3 3 R a v e n s w o o d A v e , M e n l o P a r k , C a l i f o r n i a 9 4 0 2 5 , U . S .
A .
(74)代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎
(74)代理人 100103610
弁理士 吉田 和彦
(74)代理人 100109070

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 マルチステップ化学反応を行うためのモジュール式システム、及びその使用法

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

モジュール式化学反応システムであって、

基板及び前記基板内に配置された複数のフロー構成要素を有する基板層であって、前記基板が外面を有する前記基板層、

前記複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で前記基板の前記外面に選択的に取り付ける複数のフローモジュールを有する表面実装層であって、前記複数のフローモジュールの各フローモジュールをそれぞれのインターフェイスで前記複数のフロー構成要素の少なくとも1つのフロー構成要素と流体連通で配置される前記表面実装層、

前記複数のフローモジュールのフローモジュールと前記複数のフロー構成要素のフロー構成要素との間の各インターフェイスに流体緊密シールを確立するように構成された複数のシール要素、

化学反応が起こると該化学反応の少なくとも1つの特性を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成された分析装置、及び

前記分析装置と前記複数のフローモジュールの少なくとも一部に通信可能に結合されたコンピューティングデバイス、

を含み、

前記複数のフローモジュールと前記複数のフロー構成要素が協働して、前記化学反応の少なくとも1つのステップを行うための流体流路を確立し、

前記複数のフローモジュールの少なくとも1つのフローモジュールは、反応器または分

離器であり、

前記複数のフローモジュールの第1のフローモジュールが、

前記複数のフロー構成要素の第1のフロー構成要素と流体連通で配置するように構成された入口と、

前記流体流路と前記分析装置との間に作動的な連通を提供するため、前記分析装置と作動的に連通するように位置づけられた分析出口を、画定する、

モジュール式化学反応システム。

【請求項 2】

前記基板の前記外面に選択的に取り付ける少なくとも1つの調節器モジュールをさらに含み、前記少なくとも1つの調節器モジュールの各調節器モジュールが、前記化学反応の1つ以上の所望の状態を達成、維持、及び／または変更するように構成される、請求項1に記載のモジュール式化学反応システム。 10

【請求項 3】

前記第1のフローモジュールが前記複数のフローモジュールの少なくとも1つの他のフロー モジュールの上流に配置される、請求項1または請求項2に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項 4】

前記コンピューティングデバイスが前記分析装置から前記少なくとも1つの出力を受け取り、前記少なくとも1つの出力を使用して、前記複数のフローモジュールの少なくとも1つのフローモジュールの動作を調整して前記化学反応を最適化するように構成される、請求項1～3のいずれか一項に記載のモジュール式化学反応システム。 20

【請求項 5】

前記基板層の下に少なくとも1つのマニホールド本体を含むマニホールド層をさらに含み、前記複数のフロー構成要素は複数のフローコネクタを含み、前記複数のフローコネクタが前記基板層内に配置される第1の複数のフローコネクタと、前記マニホールド層内に配置される第2の複数のフローコネクタとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項 6】

反応器または分離器である前記少なくとも1つのフローモジュールが流体入口部と流体出口部を有し、前記少なくとも1つのフローモジュールの前記流体入口部と前記流体出口部の少なくとも1つが前記複数のフローコネクタの隣接するフローコネクタと一貫した内径を共有する、請求項5に記載のモジュール式化学反応システム。 30

【請求項 7】

前記流体流路が液体流路であり、前記複数のシール要素が、前記複数のフローモジュールのフローモジュールと前記複数のフロー構成要素のフロー構成要素との間の各インターフェイスに液体緊密シールを確立するように構成される、請求項1～6のいずれか一項に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項 8】

前記表面実装層は、少なくとも1つの監視モジュールを含み、前記少なくとも1つの監視モジュールの各々の監視モジュールは、前記化学反応の少なくとも1つの状態を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成されたセンサまたは処理構成要素を含み、前記少なくとも1つの条件は、温度、圧力、流量、第1の化学反応によって生成される生成物の識別、試薬の消費速度、副産物の識別、収率、選択性、純度を含み、前記分析装置は、UV-vis分光計、近赤外(NIR)分光計、ラマン分光計、フーリエ変換赤外線(FT-IR)分光計、核磁気共鳴(NMR)分光計、または質量分析計(MS)を含む、請求項4に記載のモジュール式化学反応システム。 40

【請求項 9】

前記複数のフローモジュールの少なくとも一部が前記複数のフロー構成要素の少なくとも一部と協働して、前記第1の化学反応の少なくとも1つのステップを行うための第1の流体流路を生成し、 50

前記少なくとも1つの監視モジュールは、前記第1の化学反応の少なくとも1つの状態を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成され、

前記コンピューティングデバイスは、前記少なくとも1つの監視モジュールと前記分析装置に通信可能に結合され、

前記コンピューティングデバイスは、前記化学反応が起こると前記少なくとも1つの監視モジュールと前記分析装置から前記出力を受け取り前記化学反応を監視するように構成され、

前記複数のフロー モジュール及び前記基板層内の前記複数のフロー 構成要素は、第2の化学反応の少なくとも1つのステップを実行するための第2の流体流路を生成するために、最短切り替え期間内の選択的再配置のために構成され、前記第2の流体流路が、前記第1の流体流路とは異なる、

請求項8に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項10】

前記モジュール式化学反応システムは更に、前記化学反応のステップの位置に対応する少なくとも1つの処理モジュールを含み、

前記少なくとも1つの処理モジュールは反応器または分離器を含み、

前記少なくとも1つの監視モジュールが、少なくとも1つの調節器モジュールを含み、各調節器モジュールが、前記流体流路と流体連通または熱連通で配置され、前記化学反応の1つ以上の所望の状態を達成、維持、及び／または測定するように構成され、

前記コンピューティングデバイスが前記少なくとも1つの監視モジュールと前記分析装置からの前記出力を使用して、前記少なくとも1つの処理モジュールと前記少なくとも1つの調節器モジュールの動作を調整し、前記化学反応を最適化するように構成されている、請求項9に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項11】

前記少なくとも1つの調節器モジュールの第1の調節器モジュールは、前記流体流路の一部と流体連通及び／または熱連通して配置され、前記調節器モジュール内の流体の少なくとも1つの特性を示す出力を生成するように構成された 温度、圧力、または流量センサである、請求項10に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項12】

前記複数のフロー 構成要素が、複数のフローコネクタを含み、各フローコネクタが選択的に

(a) 前記化学反応を行うための前記流体流路の一部を形成するように、または

(b) フローコネクタが前記流体流路と流体連通しないよう前記流体流路を形成する前記フローコネクタから外れるように

構成される、請求項9～11のいずれか一項に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項13】

前記複数のフロー モジュール及び前記複数のフローコネクタが、前記基板に対する前記複数のフロー モジュールと前記複数のフローコネクタの位置を変化させることなく前記第2の流体流路への前記第1の流体流路の修正を可能にするように構成され、前記第2の流体流路は、前記第1の流体流路の一部を画定しない少なくとも1つのフロー モジュールを含む、請求項12に記載のモジュール式化学反応システム。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載のモジュール式化学反応システムの前記流体流路に少なくとも1つの試薬を導入すること、及び

前記少なくとも1つの試薬を用いて化学反応の少なくとも1つのステップを行うことを含むモジュール式化学反応の方法。

【請求項15】

前記モジュール式化学反応の方法は、

前記表面実装層の少なくとも1つのフロー モジュール及び前記基板層の少なくとも1つのフロー 構成要素を使用して、前記流体流路を修正すること、及び

10

20

30

40

50

前記修正された流体流路を使用して、第2の化学反応の少なくとも1つのステップを実行すること、

をさらに含み、

前記少なくとも1つのフロー モジュール及び前記少なくとも1つのフロー構成要素は、最短の切り替え期間内に前記修正された流体流路を生成するように選択的に再配置され、任意的に、

前記少なくとも1つのフロー モジュール及び前記少なくとも1つのフロー構成要素の位置は、前記基板に対して変更されず、前記修正された流体流路は、前記流体流路の一部を画定しなかった少なくとも1つのフロー モジュールを含む、請求項14に記載のモジュール式化学反応の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書には、マルチステップ化学合成などの化学反応を実行するためのモジュール式システムが開示されている。より具体的には、同じプラットフォーム上での発見、最適化、及び少量生産を可能にするフロー ケミストリ用のモジュール式システムが本明細書に開示されている。本明細書では、そのようなプラットフォームを使用する方法も開示されている。

【0002】

相互参照

20

本願は、2017年4月6日に出願された同時係属の米国仮特許出願第62/482,515号の優先権及び出願日の利益を主張する。前述の特許出願の全開示は参考により本明細書に参照により組み込まれる。

【0003】

政府の権利

本発明は、米国陸軍により授与された契約番号W911N-16-0051の下で政府の支援によりなされた。政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0004】

ファインケミカルの生産のための従来型のプロセス開発は主要な取り組みであり、典型的には数年のスケールアップ最適化と様々な分野の専門知識が必要である。大きな障害の1つは、本質的にバッチプロセスである、丸底フラスコのベンチスケールでスケールアップが開始されることが多いということである。連続するフロー ケミストリへの早期の切り替えが早期に行われない限り、継続した世代のスケールアップはバッチコンテナサイズでの直接的な増加となる。ただし、関連するプロセス条件はサイズに直接比例しないため、全ステップでプロセスの再最適化が必要である。バッチ生産はまた、連続的な生産よりも制御性が低く、各バッチを検証するには生成後の厳密な品質管理が必要である。

30

【0005】

対照的に、連続的な生産は直接監視することができ、即時の修正フィードバックを利用して出力を仕様内に保つことができる。ただし、現在、連続マルチステップフロー ケミストリ用の商用システムは存在しない。現在のシステムでは、フロー内の単一ステップの実行を可能とするか、不連続な方法つまり、一度に少量の試薬を使用して実行する。さらにも、これらのシステムは、ステップ数を拡張するためのスケーラビリティをほとんどまたはまったく実証していない。

40

【0006】

化学の最新技術は、前述のフロー ケミストリシステム、コンビナトリアルスクリーニングシステム、または従来のバッチ化学に制限されている。現在のフロー ケミストリのシステムは、一度に処理できるステップの数または材料の量に制限があり、大幅に拡張されるように設計されていない。安価な出発原料を高価な生成物に変換するため的一般的な化学は、通常、いくつかの個別のステップを必要とし、時には何十にもなる。さらに、市場に

50

ある他のフローケミストリシステムでは、特定の研究用にシステムを再構成するために使用者の多大な介入が必要であり、最適化を実行するには手動で再接続する必要がある。特に、既存のシステムでは、反応の発生に応じて反応を最適化するために、反応条件や反応のパラメータを監視及び変更することはできない。さらに、既存の組み合わせシステムは、高温高圧で反応を実行することができず、大量の材料を連続的に生産するために使用することはできない。最後に、丸底フラスコと従来の実験装置を使用する従来の化学方法は、幅広いバッチサイズを生成できるが、バッチ操作、低圧、スケーラビリティの制約により制限され続け、高度な訓練を受けた人員による多大な時間の投資が必要である。

【0007】

したがって、スケーラビリティを可能にし、容易な再構成を提供し、全体的なコストを削減し、操作が簡単なマルチステップ化学分析を実行するための堅牢なモジュール式プラットフォームが必要である。これら及び多くの追加の機能は、以下の開示により提供される。

10

【発明の概要】

【0008】

本明細書に開示されているのは、例示的な態様において、基板層、複数のモジュール、少なくとも1つの分析装置、及び処理回路を含むモジュール式化学反応システムである。基板層は、基板、及び基板内に配置された複数のフロー構成要素を有することができる。基板は、外面を有することができる。複数のモジュールは、複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で基板の外面に選択的に取り付けることができる。複数のモジュールの少なくとも一部は、複数のフロー構成要素の少なくとも一部と協働して、第1の化学反応の少なくとも1つのステップを実行するための第1の流体流路を作り出すことができる。複数のモジュールは、第1の化学反応の少なくとも1つの条件を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成された少なくとも1つの監視モジュールを含むことができる。各分析装置は、複数のモジュールの少なくとも1つのモジュールを通る流体流路と作動的に連通するように配置することができ、化学反応が起こると化学反応の少なくとも1つの特性を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成され得る。処理回路は、少なくとも1つの監視モジュールと少なくとも1つの分析装置と通信可能に結合することができる。処理回路は、化学反応が起こると化学反応を監視するために、少なくとも1つの監視モジュールと少なくとも1つの分析装置から出力を受け取るように構成することができる。基板層内の複数のモジュール及びフロー構成要素は、最短切り替え期間内に選択的な再配置のために構成することができ、第2の化学反応の少なくとも1つのステップを実行するための第2の流体流路を作り出すことができ、第2の流体流路は、第1の流体流路とは異なる。

20

【0009】

また、本明細書に開示されているのは、例示的な態様において、基板層を有するモジュール式化学反応システム、複数のモジュール、少なくとも1つの分析装置、及び処理回路である。基板層は、基板、及び基板内に配置された複数のフロー構成要素を有することができる。基板は、外面を有することができる。複数のモジュールは、複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で基板の外面に選択的に取り付けることができ、複数のモジュールが複数のフロー構成要素と協働して、第1の化学反応の少なくとも1つのステップを行うための第1の流体流路を形成する第1の構成を生成することができる。複数のモジュールは、第1の化学反応の少なくとも1つの状態を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成された少なくとも1つの監視モジュールを含むことができる。少なくとも1つの分析装置は、複数のモジュールの少なくとも1つのモジュールを通る流体流路と作動的に連通するように配置され、化学反応が起こると化学反応の少なくとも1つの特性を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成することができる。処理回路は、少なくとも1つの監視モジュールと少なくとも1つの分析装置と通信可能に結合することができる。処理回路は、化学反応が起こると化学反応を監視するために、少なくとも1つの監視モジュールと少なくとも1つの分析装置から出力を受け取るように構成することができる。使用する際、基板層内の複数のモジュール及びフロー構成要素は、最短切り替え期間内の第2

30

40

50

の構成に選択的な再配置のために構成され、第2の化学反応の少なくとも1つのステップを実行するための第2の流体流路を作り出すことができる。

【0010】

また、本明細書に開示されているのは、基板層、複数のモジュール、少なくとも1つの分析装置、及び処理回路を有するモジュール式化学反応システムである。基板層は、基板及び基板内に配置された複数のフロー構成要素を有することができる。基板は、外面を有することができる。複数のモジュールは、複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で基板の外面に選択的に取り付けることができる。複数のモジュールは、複数のフロー構成要素と協働して、化学反応の少なくとも1つのステップを行うための流体流路を形成することができる。複数のモジュールは、少なくとも1つの処理モジュールと少なくとも1つの調節器モジュールを含むことができる。複数の処理モジュールの各処理モジュールは、化学反応のステップの位置に対応することができる。複数の調節器モジュールの各調節器モジュールは、流体流路との流体連通または熱連通に配置し、化学反応の1つ以上の所望の状態を達成、維持、及び/または測定するように構成することができる。各分析装置は、少なくとも1つのモジュールを通る流体流路と作動的に通信するように配置し、化学反応が起こると化学反応の少なくとも1つの特性を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成することができる。処理回路は、複数のモジュールと少なくとも1つの分析装置と通信可能に結合することができる。処理回路は、少なくとも1つの分析装置から少なくとも1つの出力を受け取り、少なくとも1つの出力を使用して、少なくとも1つの処理モジュール及び少なくとも1つの調節器モジュールの動作を調整して化学反応を最適化するように構成できる。任意に、少なくとも1つの処理モジュールは、反応器または分離器を含むことができる。

10

【0011】

また、本明細書に開示されているのは、基板層、表面実装層、及び複数のシール要素を有するモジュール式化学反応システムである。基板層は、基板及び基板内に配置された複数のフロー構成要素を有することができる。基板は、外面を有することができる。表面実装層は、複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で基板の外面に選択的に取り付ける複数のフローモジュールを有することができる。複数のフローモジュールの各フローモジュールは、それぞれのインターフェイスで複数のフロー構成要素の少なくとも1つのフロー構成要素と流体連通で配置することができる。複数のシール要素は、複数のフローモジュールのフローモジュールと複数のフロー構成要素のフロー構成要素との間の各インターフェイスに流体緊密シールを確立するように構成することができる。複数のフローモジュールと複数のフロー構成要素とが協働して、化学反応の少なくとも1つのステップを行うための流体流路を確立することができる。複数のフローモジュールの少なくとも1つのフローモジュールは、反応器または分離器とすることができます。

20

30

【0012】

開示されたシステムを使用する方法は、システムの流体流路に少なくとも1つの試薬を導入することを含むことができる。この方法は、さらに、少なくとも1つの試薬を用いて化学反応または一連の化学反応を行うことを含むことができる。任意に、この方法は、流体流路を修正し、修正された流体流路を用いて第2の化学反応または一連の化学反応を実行することをさらに含むことができる。

40

【0013】

本発明の追加的な実施形態は、部分的に、詳細な説明、図面、及びそれに続く特許請求の範囲において記載され、また部分的に詳細な説明から導き出されるか、本発明の実践によって習得することができる。前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明の両方とも、例示的及び説明的のみのものであり、開示されている発明を制限するものではないことを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本明細書に開示されるモジュール式反応システム及び方法と、化学反応を設計、

50

実行、分析、及び修正するための全体的なプロセスとの関係を示す概略図である。

【図 2 A】本明細書に開示される基板層に表面実装された複数のモジュールを有する例示的な反応システムの一部の概略図である。

【図 2 B】マニホールド層を有する例示的な反応システムの一部の概略図である。システムの側面図を示す。

【図 2 C】マニホールド層を有する例示的な反応システムの一部の概略図である。システムの端面図を示す。

【図 2 D】本明細書に開示される例示的な表面実装構成要素、フローコネクタ、及び基板層とマニホールド層との間の相互作用を示す斜視図である。

【図 3 A】本明細書に開示されている表面実装処理モジュール（反応器、分離器）、調節器モジュール（温度モジュール、バルブ、圧力センサモジュール）、及び分析モジュール（分析装置への接続用）を有する例示的な反応システムの上面図を提供する概略図である。示されるように、表面実装モジュールは、例えば制御モジュールなどの処理回路と通信することができる。

【図 3 B】温度センサ及び加熱 / 冷却要素を有する例示的な温度モジュールの概略図である。

【図 3 C】コンピューティングデバイスと、本明細書で開示されるモジュール式反応器システムの様々な構成要素との間の通信を示す概略図である。

【図 4】本明細書に開示されるモジュール式化学反応システムの例示的な構成要素の配置の概略図を示す。

【図 5】ANSI / ISA 76.00.02 規格に準拠できるシステム構成要素の例示的な寸法要件を示している。

【図 6】自動再構成の一態様の例示的な流路を示す。

【図 7】本明細書に開示される例示的なホールドアップタンクモジュールを示す。

【図 8】1 / 8 インチの圧縮継手と 1 / 4 インチ - 28 フラットボトム継手を含む様々な反応器ベースの写真を示している。

【図 9】例示的なクラムシェル絶縁体（左）及び例示的な反応器アセンブリ（右）の写真を示す。

【図 10】5 mL の PFA 反応器、10 mL - 316 SS 反応器、及び 2 mL ハステロイ反応器の写真を示している。

【図 11】写真（a）及び例示的な充填床反応器（b）の概略図を示す。

【図 12】本明細書に開示される例示的な重力ベースの液液分離器モジュールの側面図、底面図、及び斜視図を示す。

【図 13】本明細書に開示される UV / VIS 及び NIR フローセルモジュールの写真（a）及び概略図（b）を示す。

【図 14】本明細書に開示される例示的なラマンフローセルモジュールの写真を示す。

【図 15】本明細書に開示される例示的なラマンフローセルの概略図を示す。

【図 16】本明細書に開示されるような DART - MS 分析によって測定される例示的な 2 ステッププロセスの結果を示す。

【図 17】本明細書に開示される FTIR により測定される例示的な塩素化プロセスの結果を示す。

【図 18】本明細書に開示される例示的な 3 ステッププロセスの概略図を示す。

【図 19】バッチでの合成の概略図を示す。

【図 20】市販のシステムを使用した 1 ステップ合成の概略図及び結果を示す。（a）はフリーデル・クラフツ反応、（b）はアルキル化反応、（c）はエポキシ化 / 開環反応である。

【図 21】本明細書に開示される例示的な反応系でのフルコナゾールの 3 ステップ合成の概略図を示す。

【図 22】本明細書に開示される例示的なモジュール式反応プラットフォームの全体像の写真を示す。

10

20

30

40

50

【図23】本明細書に開示される例示的な反応プラットフォーム用の通気式ポリカーボネート筐体の写真を示す。

【図24】本明細書に開示されるベースラインシステム構成上に合成経路をマッピングする概略図を示す。

【図25A】本明細書に開示される特定の表面実装構成要素を含む例示的で非限定的なベースラインプラットフォーム構成の写真を示す。

【図25B】図25Aのベースライン構成の例示的な概略図である。

【図26-1】統合されたユーザインターフェイスの例示的な概略図を示す。

【図26-2】統合されたユーザインターフェイスの例示的な概略図を示す。

【図27】ジフェンヒドラミンの合成のための例示的な経路を示す。

10

【図28】フルコナゾールの合成のための例示的な経路を示す。

【図29】トラネキサム酸の合成のための例示的な経路を示す。

【図30】ヒドロキシクロロキンの合成のための例示的な経路を示す。

【図31】ジアゼパム合成の例示的な経路を示している。

【図32】(S)-ワルファリンの合成のための例示的な経路を示す。

【図33】1.2時間で合成がジアゼパムからワルファリンに切り替えられたときの時間の関数としてのイオン計数を示す例示的な図を示す。この限られた時間窓には、システムのフラッシュ、バルブモジュール及び他のモジュールの必要に応じた再構成、及び新しい試薬の開始に費やされた時間が含まれ得る。

【発明を実施するための形態】

20

【0015】

本発明は、以下の詳細な説明、実施例、図面、及び特許請求の範囲、ならびにそれらの前述及び後述の説明を参照することにより、より容易に理解することができる。しかし、本装置、システム、及び/または方法を開示及び説明する前に、本発明は、特に明記しない限り、開示される特定の装置、システム、及び/または方法に限定されず、当然異なり得ることを理解されたい。また、本明細書で使用される用語は、特定の態様のみを説明するためのものであり、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【0016】

本発明の以下の説明は、現在知られている最良の実施形態における本発明の実施可能な教示として提供される。この目的のために、当業者は、本発明の有益な結果を依然得ながら、本明細書に記載の本発明の様々な態様に多くの変更を加えることができるることを認識及び理解するであろう。本発明の所望の利益のいくつかは、他の特徴を利用することなく本発明の特徴のいくつかを選択することにより得られることも明らかであろう。したがって、当業者は、本発明に対する多くの修正及び適合が可能であり、特定の状況では望ましいことさえあり、本発明の一部であることを認識するであろう。したがって、以下の説明は、本発明の原理の例示として提供されており、本発明を限定するものではない。

30

【0017】

定義

本明細書で使用される場合、単数形「a」、「a n」及び「t h e」は、文脈が別段であると明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「表面」への言及は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、2つ以上のそのような表面を有する態様を含む。

40

【0018】

本明細書では、範囲は、ある特定の値の「概数 (about)」から、及び/または別の特定の値の「概数 (about)」までとして表すことができる。そのような範囲が表現される場合、別の態様は、1つの特定の値から及び/または他の特定の値までを含む。同様に、先行詞「約 (about)」を使用して値が近似値として表される場合、特定の値が別の局面を形成することが理解される。さらに、各範囲の終点は、他の終点に関連して、及び他の終点とは無関係に重要であることがさらに理解される。

【0019】

50

本明細書で使用される場合、「任意の」または「任意に」という用語は、後に記載される事象または状況が発生する場合と発生しない場合があり、説明には前記の事象または状況が発生する場合と発生しない場合が含まれることを意味する。

【0020】

本明細書で使用される場合、「切り替え期間」という用語は、本明細書で開示されるような流体流路の2つの構成間の変化の持続時間を指す。任意に、「切り替え期間」は、第1流路の一掃(必要に応じて複数回)、第2流路を生成する(一掃の前または後)開示されたシステム内のバルブの位置の変更、及び第2の反応または一連の反応を開始するための第2の流路の準備に関連する期間を示し得る。追加的または代替的に、「切り替え期間」は、開示されたモジュール式反応システムの表面実装構成要素及び/またはフロー構成要素が本明細書に開示されたように除去、交換、追加、または再配置されて第2の流体流路を生成する時間を含むことができる。切り替え期間は、流体流路の複雑さ及び特定の反応特性に応じて変化する可能性があると理解されるが、開示されたシステムは、従来のシステムと比較して「最短切り替え期間」を提供できることが企図されている。例示的な態様では、「最短切り替え期間」は、約30分から約4時間、またはより典型的には約1時間から約2時間の範囲であり得る。

【0021】

本明細書で使用される場合、「通信可能に結合された」という用語は、本明細書で開示される構成要素間の情報の転送を可能にする構成要素間の任意の関係を指す。そのような関係は、当技術分野で周知のように、無線接続と直接電気接続の両方を含むことができる。

【0022】

本明細書及び結論の請求項における組成物または物品中の特定の要素または構成要素の重量部に対する参照は、その要素または構成要素と、その重量部の対象となる組成物または物品中の他の任意の要素または構成要素との間の重量関係を示す。したがって、2重量部の構成要素Xと5重量部の構成要素Yを含む組成物または組成物の選択された部分には、XとYが2:5の重量比で存在し、組成物に追加の構成要素が含まれているかどうかに関わらずそのような比率で存在する。

【0023】

構成要素の重量パーセントは、特に反対であると明記されていない限り、構成要素が含まれる製剤または組成物の総重量に基づいている。

【0024】

機械可読媒体が本明細書で説明される場合、それは、機械によって可読な形式で情報を格納または送信するための任意のメカニズムを含み得ることが理解される。例えば、機械可読媒体は、揮発性または不揮発性メモリの任意の適切な形態を含み得る。モジュール、データ構造、機能ブロックなどは、説明を簡単にするためにそのように呼ばれ、いずれかの特定の実装の詳細が必要であることを暗示することを意図したものではない。例えば、記載されたモジュールのいずれかは、特定の設計または実装に必要とされる可能性があるサブモジュール、サブプロセス、または他のユニットに結合または分割されてもよい。図面では、説明を簡単にするために、概略要素の特定の配置または順序を示している場合がある。しかし、そのような要素の特定の順序または配置は、すべての実施形態で特定の順序または処理の順序、またはプロセスの分離が必要であることを意味するものではない。一般に、命令ブロックまたはモジュールを表すために使用される概略的な要素は、任意の適切な形式の機械可読命令を使用して実装でき、そのような各命令は、任意の適切なプログラミング言語、ライブラリ、アプリケーションプログラミングインターフェイス(API)、及び/または他のコンピュータープログラミングメカニズムを用いて実装できる。同様に、データまたは情報を表すために使用される概略要素は、任意の適切な電子配置またはデータ構造を使用して実装できる。さらに、開示を不明瞭にしないために、要素間のいくつかの接続、関係、または関連付けは、簡略化される、または図面に示されない場合がある。本開示は、例示的であり、特徴を限定するものではないと見なされるべきであり、本開示の精神内にあるすべての変更及び修正は保護されることが望ましい。

【 0 0 2 5 】

本発明は、本発明の好ましい実施形態の以下の詳細な説明及びそれに含まれる実施例を参考することにより、ならびに図面及びそれらの先の説明及び以下の説明を参考することにより、より容易に理解され得る。

【 0 0 2 6 】**前書き**

本明細書では、モジュール式化学反応システムが開示されている。開示されたシステムは、ベンチスケールで従来の化学プラントの配管と反応器をシミュレートする構成要素を含むことができ、実験室から生産への直接的なスケールアップを可能にすることが考えられる。さらに、開示されたシステムは、品質を維持するためのフィードバック制御モデルを作成するためにデータベースに入力する様々な分析技術及びセンサと統合することができる。このシステムは、従来のバッチ実験では達成できない危険な試薬や温度と圧力の処理も可能にしながら、完全な実験の設計（D o E）を自動化して実験者の生産性をさらに向上させることもできる。開示されたシステムのこれら及び他の態様は、システムがプロセス開発を加速し、変換化学の実行方法を完全に変更することさえ可能にすることができる。

10

【 0 0 2 7 】

本明細書でさらに説明されるように、開示されるシステムは、同じプラットフォーム上の発見、最適化、及び少量生産を可能にすることができるフローケミストリ用の堅牢なモジュール式システムである。例示的な応用では、小型化されたバルブ自動化モジュールを使用して、様々な化学工学ユニット操作と反応器のサイズをエミュレートできる一般的なシンセサイザーを作成できる。この機能により、システムを手動で再構成する必要なく、非常に広範囲の化学スキームを実行できる。適切な機器や制御装置に接続すると、完全に適応可能な再プログラム可能な化学合成アレイを作成できる。さらに、システムのパフォーマンス特性をスケールアップできるように特徴付けることができるため、1つのスケールでの学習を、中間のスケールアップや再最適化を行わずに産業規模の生産プラットフォームに直接適用できる。

20

【 0 0 2 8 】

本明細書でさらに説明されるように、開示されるシステムは、従来のプラントの運転を小型化したスケールで複製する様々な完全モジュール式表面実装構成要素を含むことができる。任意で、例示的な態様では、システムは、図4に示すガスサンプリング分析のためのANSI / ISA 76.00.02 - 2002及びIEC 62339-1:2006の規格に準拠することができる。開示されたシステムは、支持基板チャネル上の複数の位置に亘る新しい表面実装構成要素を含むことができる。本明細書には、加熱及び冷却滞留時間反応器、ミキサー、分離器、及び貯蔵タンクを含むいくつかのタイプの反応器も開示されている。これらの改善された表面実装構成要素は、同様の流れの特性と動作パフォーマンスを備え得るため、必要に応じてモジュールをプラグアンドプレイで再編成できる。

30

【 0 0 2 9 】

システムはまた、システム全体にわたって液体の流れの特性を維持するためにカスタムコネクタ及びマニホールドを使用することができる。本明細書では、反応管に適合し、既存の設計と比較して優れた栓流の特性を生成する、減少した流れの断面を有する新しいフロー構成要素が開示される。これらのフロー構成要素は、耐薬品性材料で構成でき、低コストで従来の軌道溶接技術を使用して作成できる。さらに、現場でカスタムの長さのための新しい相互接続を可能にし、隣接しない2つの表面実装構成要素の直接的な接続を可能にするバイパスフロー構成要素が本明細書に開示されている。開示されたバイパスコネクタは、長い接続のコストを大幅に削減し、流路のねじれを低減し、フローのインラインでの監視を可能にし得る。

40

【 0 0 3 0 】

プロセス分析器及びサンプル処理システム用に設計された市販の流体分配構成要素とは対照的に、開示されたシステムは、記載されたプラットフォームの制約内で化学反応及び

50

精製ステップを直接実行できる。さらに、モジュールの設計により、同じサポートアーキテクチャを使用しながら、追加のモジュールをシステムに接続することでシステムを拡張できる。

【 0 0 3 1 】

本明細書でさらに説明されるように、開示されるシステムは、いくつかのモジュール及びコネクタをまとめることによって単一の反応「ブロック」を組み立てることができるモジュール式反応器を含むことができる。このアプローチは、当技術分野で知られている完全に統合されたモジュールとは根本的に異なる。基本的な加熱 / 冷却滞留時間モジュールを超えて、開示されたシステムは、混合、触媒作用、分離などを可能にするモジュールを含むことができる。さらに、開示されたモジュールは、手動で再構成する代わりにコンピューター制御の最適化を可能にするような方法で自動化できる。これらの各モジュールは個別にアドレス指定できるため、システムの柔軟性がさらに向上する。このシステムは、エンドツーエンドの連続使用向けに設計することもできる。これにより、ラボ規模と生産規模の反応器の類似性がさらに向上し、タイムラインのかなり早い段階で問題の特定とトラブルシューティングが可能になり、ラボ規模のシステムで最適化した後の生産モードに直接移行できる。

10

【 0 0 3 2 】

開示されたシステムは、探索化学がどのように実行されるかを完全に革命的に変える可能性があることが企図されている。現在、創薬のパラダイムは、経験豊富な化学者によるベンチスケールでの発見である。通常、これには、いっそう大きくなるバッチの連続的なスケールアップが続く。これは、熱や物質移動などの大幅に異なる反応器特性のため、スケールアップステップのたびに再最適化する必要がある。創薬プロセスも非常に時間がかかり、一部の反応スキームでは数十の処理ステップが必要であり、数週間かかる場合があるが、成功の保証はない。開示された自動最適化アプローチにより、この開発フェーズを数時間または数日間に圧縮できるため、1つまたは2つではなく数百の反応スキームの検証が可能になることが企図されている。このような完全に自動化されたシステムは、高度な一貫性と安全性を維持しながら、ほとんどまたはまったく人間の介入なしに24時間365日（つまり、常時継続して）実行できることが企図されている。

20

【 0 0 3 3 】

開示されたシステムの実施例は、小分子医薬品などの高価なファインケミカル事業向けに構成された一般化された化学合成装置を含む。開示されたシステムの別の態様は、統合されたシステムのすべての使用者に利益をもたらすために、中央の知識リポジトリに保存及び分析できる、蓄積されたプロセスデータに対して深層学習戦略を使用できる自動化学最適化技術を提供する。

30

【 0 0 3 4 】

モジュール式化学反応システム

本明細書では、様々な態様において、図1～3Cを参照して、モジュール式化学反応システム10が開示される。システム10は、基板層20と、さらに本明細書に開示されている複数のモジュール50を含む表面実装層40とを有することができる。システム10は、複数のシーリング要素90をさらに備えることができる。

40

【 0 0 3 5 】

使用中、及び図1に概略的に示されるように、モジュール式化学反応システム10は、化学反応を設計、シミュレーション、スクリーニング、実行、分析、及び修正／最適化するための包括的なシステムに組み込むことができる自動化学合成及び監視機能を提供できることが企図されている。本明細書でさらに開示されるように、開示されるシステム10は、システム構成要素の迅速な再構成（任意に再配置）を可能にするモジュール性を提供して、複数の変化する反応に関連する流体流路を迅速に変更できることが企図されている。いくつかの態様では、再構成は、画定された経路及び事前配置されたモジュール及び／または分析装置を有するシステム内の代替経路を選択することを意味する。これらの態様では、画定された経路は、本明細書で開示されるバルブモジュールによって分離でき、画

50

定された経路内及び経路間の流体の流れを修正するように調整できることが企図されている。他の態様では、再構成は、開示されたシステム 10 に新しいモジュールまたは分析装置を物理的に追加することを含むことができる。さらに、または代替として、再構成は、本明細書に開示される少なくとも 1 つのモジュールまたは分析装置を除去または交換することを含むことができる。開示されたシステム 10 は、単一の構成の反応モジュールを使用して複数の化学反応を実行するためのフレームワークを提供できることがさらに企図されている。さらに、開示されたシステム 10 は、以前は達成できなかった化学反応の実行中の監視機能を提供できることが企図されている。またさらに、開示されたシステム 10 は、反応が発生するときに様々なモジュール及び分析装置から受け取ったフィードバックに基づいて反応条件を制御及び / または最適化できることが企図されている。

10

【 0 0 3 6 】

例示的な態様において、及び図 2 A ~ 図 2 D を参照すると、基板層 20 は、基板 22 と、基板内に配置された複数のフロー構成要素（例えば、フローコネクタ 26）とを有することができる。これらの態様では、基板 22 は外面 24 を有することができる。任意で、例示的な態様では、基板 22 は、選択的に平行に配置された複数の基板本体を含み、本明細書に開示されるような平行な流体通路の枠組みを確立することができる。本明細書では、基板本体は平行であるとして一般に説明されているが、基板本体は、垂直及び角度付きの構成を含む任意の所望の構成に配置できることができることが企図されている。あるいは、基板 22 は単一の連続したプラットフォーム構造とすることができることが企図されている。例示的な態様において、基板層 20（及び本明細書でさらに開示されるマニホールド層）は、基板層及び / またはマニホールド層を、グリッド支持構造に固定するための留め具を受け入れるための複数の開口部を画定する、下にあるグリッド支持構造に、選択的に取り付けるように構成することができる。

20

【 0 0 3 7 】

任意に、複数のモジュール 50 の各モジュールは、図 2 A に示されるように、少なくとも第 1 の入口 51 及び第 1 の出口 53 を有することができる。しかし、いくつかのモジュールは、材料の貯蔵のために構成でき、及び / またはそうでなければ入口 51 または出口 53 のみを含むことができることが企図されている。

【 0 0 3 8 】

追加の態様では、表面実装層 40 の複数のモジュール 50 は、複数のフロー構成要素（例えば、フローコネクタ 26 に）に対して上にくる関係で基板 22 の外面 24（例えば、上面）に選択的に取り付けることができる。これらの態様では、複数のモジュール 50 は、システム 10 内の流体流路の一部を形成する流体を受け取る複数のフローモジュール 52 を含むことができることが企図されている。さらに、複数のフローモジュールの各フローモジュール 52 が、図 2 A に示されるように、それぞれのインターフェイス 30 で複数のフロー構成要素のうちの少なくとも 1 つのフロー構成要素（例えば、フローコネクタ 26）と流体連通して配置され得ることが企図されている。さらなる態様では、複数のシーリング要素 90 は、複数のフローモジュールのフローモジュール 52 と複数のフロー構成要素のフロー構成要素（例えば、フローコネクタ 26）との間の各インターフェイス 30 で流体緊密シールを確立するように構成され得る。本明細書でさらに開示されるように、複数のフローモジュール 52 の少なくとも一部及び複数のフロー構成要素（例えば、フローコネクタ 26）の少なくとも一部は、化学反応または一連の化学反応の少なくとも 1 つのステップを実行するため、協働して流体流路 12（例えば、第 1 の流体流路）を確立することができる。本明細書でさらに開示されるように、フローモジュール及びフロー構成要素の構成は、第 1 の流体流路とは異なる第 2 の流体流路を生成するように選択的に修正できることができることが企図されている。任意で、例示的な態様では、流体流路は液体流路であり得る。これらの態様では、シーリング要素 90 は、フローモジュール 52 とフローコネクタ 26 との間の各インターフェイス 30 で液密シールを確立するように構成できることができることが企図されている。さらなる例示的な態様では、化学反応は連続フロー、マルチステップ化学反応にし得ることが企図されている。

30

40

50

【0039】

追加の態様において、各フローコネクタ26は、化学反応の少なくとも1つのステップを実行するための流体流路12の一部を選択的に形成するように構成することができる。あるいは、各フローコネクタ26は、フローコネクタが流体流路と流体連通しないように、流体流路を形成するフローコネクタから選択的に係合解除するように構成することができる。例示的な態様では、各フローコネクタ26は、特定の流路構成における流体の流れの方向に応じて入口または出口として機能することができる対向する入口/出口開口部28を有することができる。図2Dに示されるように、フローコネクタ26は、基板22の長さに沿って延びるチャネル23内に配置できることが企図されている。さらなる態様では、基板22の外面24が接続開口部25を画定できることができることが企図されている。これらは、表面実装構成要素（例えば、モジュール）を基板に固定できるように構成されている。フローコネクタ26の入口/出口開口部28は、フローコネクタの隣接部分から上方または下方に突出して、本明細書に開示されるモジュールまたは他のフローコネクタの入口または出口と係合できることができるさらに企図されている。

10

【0040】

例示的な態様では、複数のモジュールの各モジュール50は、モジュールを基板22の外面24に取り付けるための留め具（例えば、ボルトまたはネジ）を受け入れるように構成された複数の開口部を含む共通ベース構造を有することができることが企図されている。これらの態様では、各モジュール50のベース構造内の開口部の位置は、基板層20内に画定された対応する接続開口部25を補完することができることが企図されている。共通のベース構造は、例えば、限定されないが、約1.5インチの長さ及び幅の寸法を任意に含むことができる正方形のプロファイルなどの共通の寸法プロファイルを含むことができることがさらに企図されている。いくつかの例示的な態様において、開示されたモジュール50は、本明細書に開示されているように、基板22に直接取り付けることができる。あるいは、他の例示的な態様では、図2Dに示されるように、開示されるモジュール50は、本明細書に開示されるように基板22に順に取り付けられるベースプレート55に取り付けることができる。

20

【0041】

任意に、さらなる態様において、図2B～2Dに示されるように、モジュール式化学反応システム10は、マニホールド層130をさらに含むことができる。これらの態様において、マニホールド層130は、基板層20の下にある少なくとも1つのマニホールド本体132を含み得る。任意で、マニホールド本体132は、本明細書に開示されるような平行な流体通路のフレームワークを確立するために選択的に平行に配置される複数のマニホールド本体を含むことができる。あるいは、マニホールド本体132は、単一の連続したプラットフォーム構造であり得ることが企図されている。使用中、マニホールド本体132は、平行な基板間での反応構成要素の搬送をもたらすために、本明細書に開示される基板22に対して垂直に向けることができることが企図されている。あるいは、他の態様では、マニホールド本体132は、特定の基板本体と整列した特定の反応モジュールのバイパスを可能にするために、基板本体に平行に（または直接下部に）配向することができる。例示的な態様において、システムの複数のフローコネクタ26は、基板層20内に配置された第1の複数のフローコネクタ26と、マニホールド層130内に配置された第2の複数のフローコネクタ134を含むことができることが企図されている。マニホールド層130の各フローコネクタ134は、特定の流路構成における流体の流れの方向に応じて入口または出口として機能することができる、対向する入口/出口開口部136を有することができる。図2Dに示されるように、フローコネクタ134は、マニホールド本体132の長さに沿って延びるチャネル137内に配置できることが企図されている。さらなる態様では、マニホールド本体132は、マニホールド本体への基板22の固定を可能にするように構成される接続開口部135を画定する外面133を有し得ることが企図されている。さらに、フローコネクタ134の入口/出口開口部136は、フローコネクタの隣接部分から上方または下方に突出して、本明細書に開示されるモジュールまたは他のフローコネクタの入口または

30

40

50

出口と係合できることが企図されている。

【0042】

基板層及びマニホールド層の開示されたフローコネクタ26、134は、様々な長さ及び形状の範囲で設けられて、本明細書に開示される他のフローコネクタ及び様々なモジュールとの接続を可能にすることが企図されている。

【0043】

図2B～2Dでは、表面実装層40の下に2つの層（基板層20及びマニホールド層130）を有するように描かれているが、開示されるシステムは、マニホールド層130の下に追加の層を有することができ、さらなる流体経路の変更を可能にすることが企図されている。

10

【0044】

追加の態様では、図3A～3Bを参照すると、複数のモジュール50は、化学反応の少なくとも1つの状態を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成された少なくとも1つの監視モジュール58を含むことができる。これらの態様では、少なくとも1つの監視モジュール58（任意で、複数の監視モジュール）は、本明細書でさらに開示されるように、処理回路に通信可能に結合できることができることが企図されている。少なくとも1つの監視モジュール58によって監視できる例示的な条件には、温度、圧力、流量、反応によって生成される生成物の識別、試薬の消費速度、副産物の識別、収率、選択性、純度などが含まれるが、これらに限定されない。少なくとも1つの監視モジュールは、少なくとも1つの監視モジュール58によって監視される条件に対応する出力を生成することができる十分なセンサ、ハードウェア、または処理構成要素を含むことができることが企図されている。

20

【0045】

さらなる例示的な態様では、複数のフローモジュールのうちの少なくとも1つのフローモジュール52は、化学反応のステップの位置に対応することができる処理モジュール54であり得る。任意に、本明細書で開示される各処理モジュール54は、監視モジュール58としても機能することができ、処理モジュール54は、本明細書でさらに開示される処理回路に少なくとも1つの出力を提供するようにも構成される。そのような処理モジュール54の例には、本明細書でさらに開示されるような反応器56または分離器60が含まれる。一態様では、少なくとも1つの処理モジュール52が反応器56を含む場合、反応器は加熱管型反応器、充填床反応器、またはそれらの組み合わせであり得ることが企図されている。しかし、本明細書に開示された表面実装能力を備えていれば、他の反応器を使用できることができることが企図されている。別の態様では、少なくとも1つの処理モジュール52が分離器60を含む場合、分離器は液／液分離器または気／液分離器とすることができる。1つの任意の態様では、分離器60は、本願の実施例の箇所でさらに開示されるような膜ベースの液液分離器を含むことができる。別の任意の態様では、分離器60は、本願の実施例の箇所でさらに開示されるような重力ベースの液液分離器を含むことができる。この態様では、本明細書でさらに説明するように、従来のように、重力ベースの液液分離器は、大気圧以上の圧力下で使用するように構成できることができることが企図されている。さらに、開示された重力ベースの液液分離器は、分離プロセスを見ることを可能にするガラスを含むことができることができることが企図されている。開示された重力ベースの液液分離器は、従来のように異なる平面ではなく共通平面を移動する入口及び出口流路を設けられることができると企図されている。さらなる態様において、分離器60は、本願の実施例の箇所でさらに開示されるような重力ベースの気液分離器を含むことができることができることが企図されている。

30

【0046】

任意で、例示的な構成では、システムの複数のフローモジュール52は、少なくとも1つの反応器56及び少なくとも1つの分離器60を含むことができる。

【0047】

任意に、例示的な態様では、基板層20の各フローコネクタ26（及び存在する場合、マニホールド層130の各フローコネクタ134）は、その全長に沿って一定の内径を有することができると企図されている（任意に、約0.04インチから約0.08インチの範

40

50

囲）。任意で、これらの態様では、システム 10 の少なくとも 1 つのフロー モジュール 5 2 は、反応器 5 6 及び / または分離器 6 0 を含むことができ、少なくとも 1 つのフロー モジュール 5 2 の流体入口 5 1 及び流体出口 5 3 の少なくとも一方は、複数のフロー コネクタのうち隣接するフロー コネクタ 2 6 と一定の内径を共有することができる。任意に、またさらに別の例示的な態様では、複数のフロー コネクタのフロー コネクタ 2 6、1 3 4（任意に、各フロー コネクタ）の少なくとも一部は、ハステロイ C 2 7 6 を含むことができる。様々な場所で内径が変化する既知のフロー コネクタとは対照的に、開示されたフロー コネクタは、デッドスペースを最小限に抑え、（特に液体反応での）流体の流れを改善することでパフォーマンスを向上させることができることが企図されている。

【 0 0 4 8 】

任意で、さらなる例示的態様では、モジュール式化学反応システム 10 の複数のモジュール 5 0 は、少なくとも 1 つの調節器モジュール 6 4 を含むことができる。任意で、これらの態様では、本明細書で開示される各調節器モジュール 6 4 は、監視モジュール 5 8 としても機能し得る。ここで、調節器モジュール 6 4 は、本明細書でさらに開示されるように、少なくとも 1 つの出力を処理回路に供給するようにも構成される。例示的な態様では、各調節器モジュール 6 4 は、流体流路 1 2 と流体連通または熱連通して配置され、化学反応の 1 つ以上の所望の状態を達成、維持、及び / または測定するよう構成できることが企図されている。任意で、システム 10 の複数のモジュール 5 0 は、少なくとも 1 つの処理モジュール 5 4 及び少なくとも 1 つの調節器モジュール 6 4 を含むことができる。例示的な調節器モジュール 6 4 は、例えば、非限定的に、逆止弁、ティー型フィルタ、フロー調節器、圧力検知モジュール、圧力リリーフバルブ、背圧調節器、チューブアダプタ、バルブ、ポンプ、フローストリームセレクタ、制御バルブモジュール、温度監視モジュール、温度制御モジュール、ヒーター、クーラー、またはそれらの組み合わせを含む。例示的な態様では、少なくとも 1 つの調節器モジュール 6 4 は、流体流路の一部と流体及び / または熱連通して配置され、調節器モジュール（この場合、フロー モジュールも）内の流体（例えば液体）の少なくとも 1 つの特性を示す出力を生成するよう構成されたセンサ（例えば、温度、圧力、または流量センサ）を含むことができることが企図されている。例えば、図 3 B に示されるように、温度モジュール 7 0 は、温度センサ 7 1 を含むことができ、任意で、当技術分野で知られ、本明細書でさらに開示される加熱及び / または冷却要素 7 2 も含む。他の例示的な態様では、少なくとも 1 つの調整器モジュール 6 4 は、流体流路内の流体の少なくとも 1 つの特性の調整をもたらすように構成できることが企図されている。例えば、バルブモジュール 7 4 は、少なくとも第 1 及び第 2 の位置の間を移動して、流体流路を通る流体の流れを修正するよう構成することができる。任意に、各バルブモジュール 7 4 は、バルブの配置の選択的監視及び / または制御を可能にするために、本明細書でさらに開示されるように、処理回路に通信可能に結合されるサーボモータ及び位置センサ（例えば、エンコーダ）を含むことができることが企図されている。

【 0 0 4 9 】

例示的な態様では、システム 10 は少なくとも 1 つの分析装置 1 0 0 を含むことができるが企図されている。これらの態様では、各分析装置 1 0 0 は少なくとも 1 つのモジュール 5 0 を介して流体流路 1 2 と動作可能に連通して配置することができる。この文脈で使用される場合、「動作可能な通信」という用語は、本明細書で開示される分析装置 1 0 0 による分析を可能にするために必要な任意の形態の通信を指すことができる。さらに、各分析装置 1 0 0 は、化学反応が起こると、化学反応の少なくとも 1 つの特性を示す少なくとも 1 つの出力を生成するよう構成できていることが企図されている。さらなる態様では、各分析装置 1 0 0 は、UV - VIS 分光計、近赤外（NIR）分光計、ラマン分光計、フーリエ変換赤外線（FT - IR）分光計、核磁気共鳴（NMR）分光計、または質量分析計（MS）を含むことができる。より一般的には、分析装置 1 0 0 は、化学反応または一連の化学反応の少なくとも 1 つのステップで使用するのに適した任意の従来のプロセス分析技術（PAT）装置であり得ることが企図されている。さらに、1 つ以上の分析装置をシステム 10 の流路に沿って配置することができ、分析装置のそれぞれは、実行され

10

20

30

40

50

る化学反応または一連の化学反応の 1 ステップを監視またはさらに最適化するために出力分析を処理回路に送ることができることが企図されている。例示的な態様では、複数のモジュール 50 は、本明細書に開示される分析装置 100 と動作可能に連通して配置される少なくとも第 2 の出口 84 を有する少なくとも 1 つの分析モジュール 80 を含むことができる。任意で、これらの態様では、分析モジュール 80 は、複数のフローモジュールのうちの少なくとも 1 つの他のフローモジュールの上流に配置できることができるが企図されている。しかし、他の態様では、分析モジュール 80 は、反応の終了または完了に対応する位置に配置できることが企図されている。いくつかの例示的な態様では、分析モジュール 80 は分析装置 100 に通信可能に結合できることが企図されている。これらの態様では、分析モジュール 80 は本明細書でさらに開示する監視モジュール 58 として機能できることが企図されている。

10

【 0 0 5 0 】

さらなる例示的な態様では、システム 10 は処理回路 110 を備えることができる。これらの態様では、処理回路 110 は、複数のモジュール 50 の少なくとも 1 つのモジュール（例えば、少なくとも 1 つの監視モジュール 58）及び少なくとも 1 つの分析装置 100 に通信可能に結合できることができるが企図されている。処理回路 110 は、少なくとも 1 つのモジュール（例えば、監視モジュール 58）から少なくとも 1 つの出力を受け取るように構成できることができるがさらに企図されている。任意に、処理回路 110 は、複数のモジュール（例えば、監視モジュール）から複数の出力を連続的または同時に受け取ることができる。任意に、処理回路 110 は、少なくとも 1 つの出力を使用して少なくとも 1 つのモジュール 50（例えば、処理モジュール 54 及び / または調節器モジュール 64）の動作を調整し、化学反応または化学反応の一部を最適化することができる。追加的または代替的に、処理回路 110 は、少なくとも 1 つの分析装置 100 から少なくとも 1 つの出力を受け取るように構成できることができるが企図されている。任意に、処理回路 110 は複数の分析装置から複数の出力を連続的または同時に受け取ることができる。任意に、処理回路 110 は、少なくとも 1 つの出力を使用して少なくとも 1 つのモジュール 50（例えば、処理モジュール 54 及び / または調節器モジュール 64）の動作を調整し、化学反応または化学反応の一部を最適化することができる。例示的な態様において、処理回路は、反応が起こると少なくとも 1 つのモジュール（例えば、監視モジュール）及び少なくとも 1 つの分析装置から同時にまたは連続して出力を受け取ることができる。

20

【 0 0 5 1 】

追加の態様において、処理回路は、監視モジュール 58 及び / または分析装置 100 から受け取った出力に応答して、処理回路内（すなわち、処理回路のメモリ内で）に保存された事前設定条件に基づいて、または使用者の入力（つまり、処理回路と通信するように配置されたユーザインターフェイス）を介して行われた調整に基づき、特定の反応パラメータを調整できることができるが企図されている。

30

【 0 0 5 2 】

いくつかの態様では、使用者は、本明細書に開示される 1 つ以上の監視モジュール及び / または 1 つ以上の分析装置からの出力に基づいて処理回路内の 1 つ以上のパラメータを変更することにより、モジュールのいずれか 1 つで手動で変更をトリガできる。

40

【 0 0 5 3 】

いくつかの態様では、開示された処理回路（任意に、コントローラの形態で）を使用して、本明細書に開示される 1 つ以上の監視モジュール及び / または 1 つ以上の分析装置からの出力に基づいて、システムの 1 つ以上のモジュールへの変更を自動的に調整することができる。それにおいては、処理回路のメモリに任意で保存できる事前設定されたトリガ（事前に決定された温度閾値や歩留まりパラメータなど）に基づいて変更が行われる。例えば、所定の反応の温度が事前に設定された温度閾値を超えている場合、処理回路は対応する温度調節器に命令 / コマンドを送信して、温度が温度閾値を下回るまでその特定の反応の反応器の温度を下げることができる。

【 0 0 5 4 】

50

システム 10 の例示的な概略フロー図を図 3 A に提供する。各隣接ボックスは、それぞれのモジュール 50 に対応する。隣接して示されているが、モジュールが互いに直接接触している必要はないことが理解される。隣接するボックス内の実線の矢印は、本明細書で開示される流体経路内の流体の流れを表し、一方で破線の矢印はシステム構成要素間の通信を表す。モジュール 50 a は、流体の入口での供給を受け取り、下にあるフローコネクタは、隣接する分離器モジュール 60 に流体を送達する。分離器モジュール 60 は、監視モジュール 58 と熱連通し、反応器 56 及びモジュール 50 b と流体連通している。これらのそれぞれが別の分離生成物を受け取る。監視モジュール 58 は、分離ステップ中に 1 つ以上の状態を監視することができる。任意で、一例では、監視モジュール 58 は、分離ステップ中に温度を監視するように構成できる温度モジュール 70 であり、本明細書で開示されるように所望のまたは選択された温度を維持するために追加の熱または冷却をもたらすように任意で構成できる。モジュール 50 c は、追加の流体を反応器 56 に送達する別の入口供給源を表す。反応器 56 内の反応の生成物は、分析モジュール 80 と流体連通しているモジュール 50 d に送達され、次に分析モジュール 80 は本明細書で開示される分析装置 100 と動作可能に連通している。モジュール 50 d はバルブ 74 とも流体連通しており、バルブ 74 は、モジュール 50 e またはモジュール 50 f のいずれかに直接流体を向けるように選択的に調整することができる。本明細書でさらに開示されるように、開示されるモジュールの少なくとも一部は、表面実装システム構成要素にアクティブなフィードバック及び / または修正を提供するために使用できる処理回路 110 に、通信可能に結合できることが企図されている。

10

20

【 0 0 5 5 】

図 3 C は、システムの表面実装構成要素が、本明細書でさらに開示されるコンピューティングデバイス 120 (任意で、複数のコンピューティングデバイス) などの処理回路に通信可能に結合され得る例示的な構成を示す。コンピューティングデバイス 120 の非限定的な例には、デスクトップコンピューター、ラップトップコンピューター、中央サーバー、メインフレームコンピューター、タブレット、スマートフォンなどが含まれる。例示的な態様では、コンピューティングデバイス 120 は、システム 10 の近くに配置することができる。例えば、様々な例示的な態様では、図 3 A に示されるように、システムの少なくとも 1 つのコンピューティングデバイス 120 は、本明細書に開示されるように選択的に表面実装されるか、そうでなければ表面実装構成要素の近くに配置できる制御モジュール 125 であり得ることが企図されている。これらの態様では、複数の制御モジュール 125 をシステム 10 内に選択的に配置して、本明細書で開示する所望のフィードバックループを形成できることが企図されている。

30

【 0 0 5 6 】

図 3 C に示すように、コンピューティングデバイス 120 は、メモリ 124 と通信する処理ユニット 122 (例えば、CPU) を備えることができることが企図されている。例示的な態様では、処理ユニット 122 は、従来の有線 (例えば、ケーブル、USB) または無線 (Wi-Fi、ブルートゥース) 通信プロトコルを使用して、システム 10 の少なくとも 1 つのモジュール 50 に通信可能に結合することができる。追加的または代替的に、処理ユニット 122 は、従来の有線 (例えば、ケーブル、USB) または無線 (Wi-Fi、ブルートゥース) 通信プロトコルを使用して少なくとも 1 つの分析装置 100 に通信可能に結合できることが企図されている。本明細書でさらに開示されるように、処理ユニット 122 は、少なくとも 1 つの監視モジュール 58 (例えば、複数の監視モジュール) に通信可能に結合され得ることが企図されている。例示的な態様において、処理ユニット 122 は、少なくとも 1 つの処理モジュール 54 に通信可能に結合することができる。追加的または代替的に、さらなる例示的な態様において、処理ユニット 122 は、温度モジュール 70 またはバルブ 74 などの少なくとも 1 つの調節器モジュール 64 に通信可能に結合することができる。

40

【 0 0 5 7 】

任意で、コンピューティングデバイス 120 は、情報を無線で送受信するように構成さ

50

れた無線トランシーバ 126（例えば、Wi-Fi またはブルートゥース無線）を含むことができる。例示的な態様では、無線トランシーバ 126 は、タブレット、スマートフォン、またはシステムから離れた場所に配置された他のコンピューティングデバイスなどのリモートコンピューティングデバイス 140 に通信可能に結合できることが企図されている。これらの態様において、リモートコンピューティングデバイスは、リモート使用者の入力を提供するか、コンピューティングデバイス 120 から受け取った出力に基づいて進行中の反応の進行を監視するように構成することができる（任意で、Wi-Fi、セルラーネットワーク、またはクラウドベースのシステムを介して）。

【0058】

また、図 3A は、システム 10 の例示的な概略的な通信の図を含む。示されるように、システムの複数のモジュールは、本明細書では制御モジュール 125 として示される処理回路に通信可能に結合され得ることが企図されている。開示されたシステムを使用する反応の少なくとも 1 つのステップを行う間は、本明細書でさらに開示されるように、1 つ以上の監視モジュール 58 及び 1 つ以上の分析装置 100 が処理回路に出力を提供するように構成され得ることが企図されている。図示された例では、監視モジュール 58、反応器モジュール 56、分離器 60、分析モジュール 80、バルブモジュール 74、及び分析装置 100 はすべて制御モジュール 125 に通信可能に結合され、それにより反応が起こるときに様々な反応条件及び特性の直接監視が可能になる。しかし、他の例示的な構成では、わずか 1 つのモジュールが処理回路と通信していてもよい。任意に、制御モジュール 125（単独で、または本明細書に開示される他の処理回路またはリモートコンピューティングデバイスと組み合わせて）は、化学反応を最適化するために少なくとも 1 つのモジュール（例えば、処理モジュール（反応器 56）、分離器 60）または調節器モジュール（バルブ 74）の動作を選択的に調整するように構成できるとさらに企図されている。開示されたフィードバックループを使用して最適化できる例示的な特性及び条件には、例えば、圧力、温度、生じた生成物の識別、試薬消費率、副産物の識別、生成物の収率、選択性、及び純度の 1 つ以上が含まれるがそれらに限定されない。

【0059】

例示的な態様において、複数のモジュールの少なくとも一部は、複数のフロー構成要素の少なくとも一部と協働して、第 1 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを実行するための第 1 の流体流路を形成する第 1 の構成を生成できる。第 1 の化学反応の完了後、基板層内の複数のモジュール及びフロー構成要素は、最短切り替え期間内に第 2 の構成への選択的再配置のために構成され、第 2 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを実行するための第 2 の流体流路を生成することができる。これらの態様では、モジュール及びフロー構成要素の第 2 の構成は、第 1 の流体流路の一部を画定しなかった少なくとも 1 つのモジュールを含むことができることが企図されている。またさらに、第 2 の流体流路を画定するモジュール及びフロー構成要素は、第 1 の流体流路を画定したモジュール及びフロー構成要素の少なくとも一部を含むことができることが企図されている。さらに、第 2 の流体流路に含まれるモジュールの数は、第 1 の流体流路に含まれるモジュールの数よりも少なくて、等しくても、多くてもよいことが企図されている。任意で、例示的な態様では、基板（及びマニホールド層）に対する複数のモジュール及び複数のフローコネクタの位置は、第 1 及び第 2 の流体流路で変化しないままであり得る。これらの態様では、バルブ内の流れ位置を変更することにより（しかし、基板に対するバルブモジュールの取り付け位置を調整せずに）第 1 の流体流路を変更し、それにより流路を調整できることが企図されている。任意に、そのような修正により、第 1 の流体経路の一部（例えば、処理モジュール）をバイパスし、及び / または以前に第 1 の流体流路と流体連通していなかった他のモジュール（例えば、処理モジュール）に流体を向けることができる。必須ではないが、一部の任意の態様では、モジュールを取り外し、追加または交換して、流体流路を選択的に調整できることが企図されている。したがって、いくつかの例示的な態様において、修正された第 2 の流体流路は、バルブモジュール内の流体流量を調整し、システムの少なくとも 1 つのモジュールを取り外し、追加、または交換することによって生成できる。本明細書に

10

20

30

40

50

開示されるモジュールの追加または除去により、流体コネクタの位置及び／または数及び／またはタイプを調整して、流体流路の変化に対応できることが企図されている。

【 0 0 6 0 】

さらなる例示的な態様において、最短の切り替え期間は、従来の反応構造で可能なものよりもはるかに小さい限られた時間窓内で複数の化学反応の連続的な実行を可能にし得ることが企図されている。任意に、最短の切り替え期間は、反応の複雑さに応じて、約 30 分から約 4 時間、より典型的には約 1 時間から約 2 時間の範囲であり得る。

【 0 0 6 1 】

任意で、開示されたシステム 10 は、複数の調整器モジュール 64 を含むことができる。例示的な態様では、複数のモジュール及び複数のフロー構成要素の第 1 及び第 2 の構成は、調整器モジュールのそれぞれの第 1 及び第 2 の配置を含むことができ、調整器モジュールの第 1 と第 2 の配置は、モジュールの位置とモジュールのタイプの少なくとも 1 つに関する限り互いに異なることが企図されている。任意で、いくつかの例示的な態様では、調整器モジュールの各配置は、逆止弁、ティー型フィルタ、流量調整器、圧力検知モジュール、圧力リリーフ弁、圧力調整器、チューブアダプタ、バルブ、ポンプ、制御バルブモジュール、温度監視モジュール、温度制御モジュール、ヒーター、またはクーラーのうちの少なくとも 5 つを含むことができる企図されている。任意に、これらの態様では、第 2 の構成は、第 1 の構成には存在しない少なくとも 1 つのモジュールタイプを含むことができる。第 2 の構成は、第 1 の構成に含まれていたよりも多いまたは少ない調節器モジュールを含むことができるさらに企図されている。

10

【 0 0 6 2 】

さらなる例示的な態様において、開示されたシステムは、同時に複数のまたは別個の反応ステップの実行を可能にすることが企図されている。例えば、ある例示的な用途では、処理モジュール（例えば、分離ステップ後の分離器モジュール）からの別個の生成物または副産物を、本明細書に開示されているさらなる分析及び／または処理（反応、分離）のために別個のモジュール（及び別々の下流の流路）に送達できる。

20

【 0 0 6 3 】

任意で、開示されたシステム 10 は、複数の分析装置を含むことができる。例示的な態様において、複数の分析装置の第 1 の構成は、第 1 の流体流路と動作可能に連通することができ、基板層内の複数のモジュール及びフロー構成要素は、選択的再配置のために構成して複数の分析装置の第 2 の構成と第 2 の流体流路との間の動作可能に連通することができることが企図されている。これらの態様では、複数の分析装置の第 1 及び第 2 の構成は、UV - VIS 分光計、近赤外（NIR）分光計、ラマン分光計、フーリエ変換赤外線（FT - IR）分光計、核磁気共鳴（NMR）分光計、または質量分析計（MS）の少なくとも 2 つを含むことができる企図されている。任意で、これらの態様では、分析装置の第 2 の構成は、第 1 の構成には存在しない少なくとも 1 つの分析装置のタイプを含むことができる。さらに、第 2 の構成は、第 1 の構成に含まれていたよりも多いまたは少ない分析装置を含むことができる企団されている。

30

【 0 0 6 4 】

一例では、図 6 に示されるように、開示されるシステムは、様々なバルブモジュール 74 を使用して処理モジュール（例えば、反応器 56）と選択的に流体連通することができる代替流路を画定できることが企図されている。示しているように、バルブモジュール 74 は流路を選択的に変更し、第 1 の構成の間では第 1 の反応器に流れを誘導するが、第 2 の構成の間では第 2 の異なる反応器に流れを誘導するために使用できる企図されている。またさらに、バルブモジュール 74 は、少なくとも 1 つの処理モジュール（例えば、図 6 に示されるような反応器 56）の完全なバイパスを設けるように配置することができる。

40

【 0 0 6 5 】

別の例では、図 24 に示されるように、本明細書に開示される表面実装モジュールの単一の配置を、異なる化合物の一連の合成経路に使用できる企図されている。この特

50

定の例では、トラネキサム酸、ジアゼパム、ネビラピン、ワルファリン、フルコナゾール、及びジフェンヒドラミンの代替合成経路が示されている。示されるように、描かれたモジュールの配置は、多数の潜在的な流路をサポートでき、流路を形成する特定のモジュールに基づいて変えることができる事が企図されている。この特定の例では、バルブモジュールとマニホールドフローコネクタを使用して、単一の表面実装モジュール構成を使用して複数の反応を実行できるように流体流路を選択的に変更できることが企図されている。さらに、特定のモジュール内の滞留時間を選択的に調整して、合成経路をさらに変更できるようにすることも企図されている。

【0066】

図25B～32は、本明細書で開示されるような様々なシステム構成を示す様々な概略図を示す。図26に示されるように、開示されたシステムは、システム全体の様々な場所にある様々なユーザインターフェイスから情報を受け取ることができることが企図されている。例えば、いくつかの例示的な態様では、使用者は、システム内の様々なパラメータ（設定点）を手動で調整する本明細書に開示されるユーザインターフェイスを有する処理回路を使用する、または調整するためのスクリプトを使用することができ、これはひいては任意で、本明細書でさらに開示されるシステム構成要素の動作を調整するために使用できることが企図されている。

10

【0067】

図27～32は、異なる反応を実行して異なる反応生成物を生成するための単一の表面実装モジュール構成を示している。各図は、示された反応を実行するために使用された実際の流路を強調している。図に示すように、図27は、第1の液液分離器を通過する流路を示しているが、図28の流路は第1の液液分離器をバイパスする。図29～30は、同じモジュール構成を使用して、少数のモジュールのみを使用して異なる反応を実行することを示している。図31～32は、より広範囲の流体流路を示しており、図31の流路は、反応器1、反応器3、及び反応器8を通るが、図32の流路は、反応器1、3、及び8をバイパスし、反応器4、6、及び7（図31の流路によってバイパスされたもの）を通る。

20

【0068】

方法

開示されたシステムを使用する例示的な方法は、少なくとも1つの試薬（例えば、液体の試薬）をシステムの流体流路に導入し、次に少なくとも1つの試薬（例えば、液体の試薬）を使用して化学反応を行うことを含むことができる。

30

【0069】

任意で、いくつかの態様では、少なくとも1つの処理モジュールは複数の処理モジュールを含み、化学反応は複数の連続ステップを含むマルチステップ化学合成であり得る。これらの態様では、複数の連続するステップの各ステップは、それぞれの処理モジュール内の試薬の流れに対応できることが企図されている。

【0070】

さらなる態様では、本方法は、本明細書に開示されるような第1の流体流路とは異なる第2の流体流路を生成するように流体流路を修正することを含むことができる。本明細書でさらに説明するように、第2の流体流路は、フローモジュールの数、モニタリングモジュールの数、モニタリングモジュールの位置、処理モジュールの数、処理モジュールのタイプ、処理モジュールのシーケンス、処理モジュールの位置、調節器モジュールの数、調節器モジュールの種類、調節器モジュールの位置、分析モジュールの数、分析モジュールの位置、流れの方向、及びそれらの組み合わせの点で、第1の流体流路と異なり得る。さらに、この方法は、追加の処理モジュールを含む修正された流体流路を使用して第2の化学反応を実行することを含むことができる。

40

【0071】

任意で、第1の流体流路の修正は、基板層（またはマニホールド層）に対するいづれかのモジュールの位置を調整する必要なく、複数のモジュールのうちの少なくとも1つのバル

50

ブモジュールを通る液体の流れを調整することを含むことができる。任意で、化学反応の流体（例えば、液体）流路は、本明細書に開示される表面実装構成要素の位置及び／またはフローコネクタの位置及び向きを調整する必要なく、バルブを使用して調整できることが企図されている。追加的または代替的に、他の態様では、第1の流体流路の修正は、追加の処理モジュールを基板の外面に取り付けることを含むことができる。これらの態様において、追加の処理モジュールは、本明細書に開示されるような反応器または分離器であり得ることが企図されている。この方法は、追加の処理モジュールと流体流路との間に流体連通を確立することをさらに含むことができる。

【0072】

さらなる態様では、方法は、本明細書に開示される処理回路を使用して、少なくとも1つの分析装置から少なくとも1つの出力を受け取ることを含むことができる。これらの態様では、方法は、処理回路を使用して、処理モジュールまたは調節器モジュールなどの少なくとも1つのモジュールの動作を調整して化学反応を最適化することをさらに含むことができる。追加的または代替的に、方法は、処理回路を使用して、本明細書に開示される監視モジュール（例えば、処理モジュールまたはセンサを備えた調節器モジュール）から少なくとも1つの出力を受け取ることを含むことができる。この方法は、処理回路を使用して、受け取った少なくとも1つの出力に基づいて少なくとも1つのモジュールの動作を調整し、化学反応を最適化することをさらに含むことができる。任意に、化学反応の中間ステップに対応するシステム内の場所で、化学反応の監視と最適化を行うことができる。さらに、化学反応の監視及び最適化は、反応が発生するときに行われ得ることが企図されている。

10

【0073】

本明細書でさらに開示されるように、監視モジュール及び分析モジュールは、使用者が監視を望む特定の反応ステップ／場所及び条件／特性に応じて、反応流路に沿った様々な位置に選択的に配置できることが企図されている。

20

【0074】

さらなる例示的な態様では、開示されたシステムは、化学反応を実行及び修正するための完全に統合されたプラットフォームとして機能できることができが企図されている。任意に、システムの各モジュールは、コンピューティングデバイス120に、通信可能に結合することができる。これは、処理ユニット122によって実行されるソフトウェアを含む分析ツールからのフィードバックに基づいてシステム内の各モジュールを監視及び調整するために使用できる。例示的な態様では、本明細書でさらに開示されるように、システム10は、化学反応を構成するための指示を入力するためのユーザインターフェイスを備えることができ、処理ユニットは、選択された構成を達成すべく適切な修正を決定し、その後、選択された構成を達成するために必要な複数のモジュールの自動修正を行うように構成することができる。

30

【0075】

使用中、開示されたシステムは、以前は達成できなかった連続的な様式で、マルチステップ化学合成反応を行うことを可能にし得ることが企図されている。開示されたシステムは、他の表面実装反応器システムを使用して達成できないモジュール式液体流反応の実行を可能し得ることがさらに企図されている。開示されたシステムは、以前に達成できなかった様式で、つまり以前はそのような処理が反応シーケンスの最後で実行できたのみであったが、中間処理ステップを（反応の中間ステップで）実現できることがさらに企図されている。さらに、開示されたシステムは、以前の化学反応と比較して、より少量の試薬、より短い滞留時間、及び／またはより短い加熱時間を使用した反応を提供できることが企図されている。

40

【0076】

任意で、例示的な態様では、開示されたシステム内の流量は約0.05mL／分から約40mL／分の範囲、より好ましくは、約0.1mL／分から約2mL／分の範囲に及び得ることが企図されている。

50

【 0 0 7 7 】

任意で、例示的な態様では、本明細書に開示される各反応器モジュールの体積は、約 0 . 5 mL から約 50 mL の範囲、より好ましくは約 2 mL から約 15 mL の範囲に及び得ることが企図されている。

【 0 0 7 8 】

任意で、例示的な態様では、各重力ベースの液液分離器モジュールの体積は、約 0 . 2 mL から約 10 mL の範囲、より好ましくは約 1 mL から約 5 mL の範囲に及び得ることが企図されている。

【 0 0 7 9 】

任意で、例示的な態様では、重力ベースの気液分離器モジュールの体積は、約 1 mL から約 20 mL の範囲、より好ましくは約 4 mL から約 10 mL の範囲に及び得ることが企図されている。 10

【 0 0 8 0 】

任意で、例示的な態様では、開示されたシステム内の流量は約 0 . 05 mL / 分から約 40 mL / 分の範囲、より好ましくは、約 0 . 1 mL / 分から約 2 mL / 分の範囲に及び得ることが企図されている。

【 0 0 8 1 】

任意で、例示的な態様では、開示されたシステムの総体積は約 20 mL から約 500 mL の範囲に及び得ることが企図されている。

【実施例】**【 0 0 8 2 】****実施例**

以下の実施例は、本明細書で特許請求される化合物、組成物、物品、デバイス及び／または方法がどのように作られ評価されるかについての完全な開示及び説明を当業者に提供するために提示され、本発明を純粋に例示することを意図しており、本発明者らが発明とみなす範囲を限定することを意図するものではない。数値（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するための努力がなされてきたが、いくつかの誤差と偏差は考慮されるべきである。特に指定のない限り、部は重量部であり、温度は または周囲温度であり、圧力は大気圧または大気圧に近い。

【 0 0 8 3 】

例示的な態様において、開示されるシステムは、合成設計方法及び化学合成ステップを自動化及び統合して、出発材料から最終生成物まで、連続的かつスケーラブルなプロセスで、所望の分子を作成することができる。これらの態様において、開示されたシステムは、ルート最適化及び生産規模の拡大を実行するために使用できる、オープンソースの自動化されたマルチステップ合成のプラットフォームであり得る。 30

【 0 0 8 4 】**実施例 1**

開示されたシステムは、必要なモジュールの数を最小限に抑え、ルート間での使用者の再構成を排除しながら、広範囲の化学的事象を実行できる、フローケミストリユニット操作モジュールの標準化された構成を提供できる。開示されたシステムは、モジュール間の接続及び／またはバイパスのためのセレクタバルブを備えた並列モジュールの直列配置を含むことができる。最初に、様々な分光センサ (UV / VIS、NIR、ラマン、MS、及びFTIR) の単一の Process Analytical Technology (PAT) のブロックをモジュールの下流に配置して、プロセスステップの連続的な最適化を可能にする。本明細書で使用されるユニットの動作の例示的な配置の概略図を図 4 に示す。ステンレス鋼水素化反応器 56a は、1つ以上の耐酸性流動反応器 56c に連続的に接続されている様々なステンレス鋼流動反応器 56b の 1つ以上に連続的に接続されているステンレス鋼分離反応器 60a に、連続的に接続されている。耐酸性流動反応器 56c は、ステンレス鋼流動反応器 56d 及び 56e の 1つ以上の追加セットとさらに連続的に接続される 1つ以上の耐酸性急冷または抽出分離反応器 60b と、連続的に接続され 40

10

20

30

40

50

る。ステンレス鋼流動反応器 56e の 1 つ以上の追加のセットは、耐酸性及びステンレス鋼抽出及び分離反応器 60c の両方の追加のセットとさらに連続的に接続される。各反応器の出力でのサンプルが収集され、様々な分析技術 100、例えば、インライン光学試験またはオンライン質量分析によって進行することが理解される。分析試験装置 100 及び流動反応器 56e の追加のセット及び抽出及び分離反応器の追加のセット 60c を出るサンプルは、生成物として収集される。

【0085】

実施例 2

物理的構成要素の設計、及び本明細書で使用される構成要素の具体的な寸法要件は、A 10 NSI / ISA - 76.00.02 - 2002 Modular Component Interfaces for Surface-Mount Fluid Distribution Components - Part 1: Elastomeric Seal としても知られる SP76 規格に該当し得る。この規格は、図 5 に示されているように、表面実装構成要素の取り付け穴とポート接続の位置を画定し、エラストマーシールの使用を規定できるが、それ以外の場合は各メーカーがアーキテクチャを設計することが可能である。

【0086】

開示されたシステムは、3 つの別個の層を含むことができる。表面実装層には、調節器、バルブ、センサ、流体入力 / 出力など、流れと相互作用する実際の構成要素を含めることができる。これらは、基板の部品に #10 - 32 ボルトをねじ込んで固定する。表面実装構成要素はこれらの固定ボルトによってのみ所定の位置に保持されるため、システム全体を大幅に分解することなく構成要素を所定の位置に交換できる。基板層は、基板に挿入され、流体の流れを輸送するためのパイプとして機能し、表面実装層及び / またはマニホールド層と一緒に接続する小さなフロー構成要素を含むことができる。基板層の商業的な市販 (COTS) 設計により、基板の部品と同じ軸に沿って表面実装層の 3 つの個別のポートに接続でき、ポートは入口部または出口部として機能できる。これらのポートは、AS 20 568 - 006 エラストマーリング、または AS 568 - 005 PTFE O リングで面がシールされている。最後に、マニホールド層は基板層に似ているが、単一の位置でのみ接続し、基板層に垂直または平行に延びることが可能である。これにより、流れのある基板から別の基板にデイジーチェーン接続し、並列ブロックに送信したり、セクション全体をバイパスしたりすることができます。さらに、基板の底部は支持部品と足部にボルトで固定でき、組み立てられたシステムをさらに支持するためにプラットフォームに取り付けることができる。

【0087】

本明細書でさらに開示されるように、市販のシステムで提供される表面実装構成要素に加えて、開示されるシステムは、反応器または分離器などの少なくとも 1 つの処理モジュールをさらに含むことができる。開示されたシステムは、市販のシステムでは利用できない監視モジュール及び / または分析モジュールを含むことができるとさらに企図されている。

【0088】

実施例 3

ユニット操作モジュールの標準化された構成の例示的なベースライン構成は、管状反応器 PFA、管状反応器 HC、入口 / 混合ティー、膜分離器、充填触媒床反応器、バイパスマニホールド、及び切り替えバルブを含むことができる。

【0089】

異なるユニット操作またはバイパスライン間の流れを導くために、セレクタバルブが使用された。図 6 は、バイパス及び可能な流路とともに平行に並んだ 2 つの表面実装反応器の上方からの図を示している。図示されていないが、これらのバルブは、ソフトウェアで操作できる制御とフィードバックのために、統合されたサーボモータと絶対位置エンコーダで自動化できる。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】**実施例 4**

例示的な流れのシステムを構築するために、様々なフロー構成要素が利用された。開示されたシステムのベース（すなわち、基板及びマニホールド層）は、様々な基板及びマニホールドチャネルを含むことができる。例示的な基板及びマニホールドチャネルは、表面実装構成要素、追加のマニホールド、及び支持ブロックを取り付けるための穴を備えた陽極酸化 2024 アルミニウム合金から機械加工することができる。このような基板には、表面実装構成要素

10 - 32 ↓ 0. 25 インチ

10

用の取り付け穴、マニホールドチャネル取り付け用の貫通穴、支持ブロック取り付け用の貫通穴、サイド構成要素用の位置決め穴、及びセンター及びドロップダウン構成要素用の位置決め穴を含めることができる。

【 0 0 9 1 】

開示された基板チャネルシステムは、モジュール式であり、追加の空間に拡張可能であることが理解される。複数の基板チャネルは、スペーサーフットを使用して接続するか、購入または製造できるより長いチャネルを接続できる。任意で、中心間の 1.53 インチの距離で取り付け穴の構成を繰り返す拡張基板チャネルを使用できる。最大 14 スペース長までのチャネルは、商用ベンダーベンダーから入手できる。

20

【 0 0 9 2 】

マニホールド層は、流れを基板層の下に移動させ得ることが理解される。可能な 2 つの方向は、標準マニホールドチャネルでは垂直、または平行なマニホールドチャネルでは平行である。

【 0 0 9 3 】

標準的なマニホールドチャネルは、1 つの基板チャネルから 1 つ以上の他の基板チャネルへの流体の輸送を可能にすることができる。これらは、スペースについてのより効率的な設定を作出するべく流れを前後に「デイジーチェーン」にするために頻繁に使用される。マニホールド層の例示的なパターンでは、中心間が 1.60 インチで繰り返される。マニホールドチャネルとマニホールドフォールド構成要素は、基板チャネルの底部に直接取り付けられる。標準的なマニホールドのレイアウトは、マニホールドチャネルを基板層に取り付けるための取り付け穴と、マニホールド構成要素用の位置決め穴で構成されている。1 ~ 10 のポジションを持つマニホールドチャネルは、商業ベンダーから入手できる。並列マニホールドチャネルは、基板チャネルの下に流れを輸送することができるが、取り付けられたチャネルと平行になり得る。平行なマニホールドチャネルは、平行なマニホールドチャネルを基板層に取り付けるための取り付け穴と、平行なマニホールド構成要素のための位置決め穴を含むことができる。これにより、流れは位置を「ジャンプ」し、表面実装位置を効果的にバイパスできる。この使用例は、標準のマニホールド構成要素ほど頻繁に発生せず、2 つのポジションの表面実装ユニット（複数の標準的な実装位置を占める表面実装モジュール）のバイパス、フローの分割と再混合、または非流体または標準的ではないサイズのユニットを上の基板チャネルに取り付けるスペースを作る。3 ~ 6 のポジションを持つ平行なマニホールドチャネルは、商業ベンダーから入手できる。開示されたシステムの表面実装構成要素は、オン / オフバルブ、スイッチングバルブ、逆止弁、流れスルーキャップ、入口部、及び入口部ティーなどの市販の表面実装構成要素を商業的に利用できる。

30

【 0 0 9 4 】

商業ベンダーから任意で購入できる追加の表面実装構成要素には、2 方及び 3 方ボールバルブが含まれる。MPC ではない対照物と同様に、これらは 1 / 4 ターンのバルブである。これらのバルブの圧力の定格は 2500 psig、温度の定格は 20 ~ 150 °F (-6 ~ 65) である。ウェット型の構成要素には、CF3M 本体、316 ボールシステム、PFA パッキン、300 シリーズサイドリング / ディスク、FKM または FFKM サイ

40

50

ドプラグシールが含まれる。2方バルブは、入口／出口の流れの遮断または隔離のために開示のシステムで使用でき、一方で3方バルブは、本明細書に開示されたバイパスシステムのために使用できる。

【0095】

システムは、圧縮チューブ継手アダプタをさらに備えることができる。そのようなアダプタは、商業ベンダーから入手でき、例えば、開示されたシステムでは次のアダプタを利用できる：a) 0 1 / 8 インチのチューブ継手、1ポート；b) 1 / 8 インチのチューブ継手、2ポート；c) 1 / 4 インチのチューブ継手、1ポート；及びd) 1 / 4 インチのチューブ継手、2ポート。これらのアダプタを使用すると、商業ベンダーが製造した金属またはポリマーのフェルールを使用したチューブ接続を使用できる。これらのアダプタはまた、開示されたシステムで直接、チューブエンド圧力計を使用することもできる。1ポートアダプタは、主に入口部／出口部の最初と最後のブロックに使用できるが、2ポートアダプタは、フローストリームの注入／取り出しに使用できる。これらのアダプタの定格は 3600 psig、温度の範囲は 20 ~ 300 °F (-6 ~ 148) であるが、圧縮継手の端部自体の定格は 10000 psig を超えている。ウェット型の材料は CF3M 本体である。Female National Pipe Thread (FPT) 継手も、商業ベンダーから入手できる。

10

【0096】

開示されたシステムは、流れスルーキャップをさらに含むことができる。任意に、そのようなキャップは商業ベンダーから商業的に購入することができる。0ポートキャップは、基板チャネルの未使用の位置をブロックするように設計できる。2ポートキャップは、チャネル全体に流れを提供したり、センター位置コネクタをサイドポジションに適合させたりするように設計できる。これらのキャップの定格は 3600 psig で、温度範囲は 20 ~ 300 °F (-6 ~ 148) である。ウェット型部材は CF3M 本体である。

20

【0097】

開示されたシステムは、逆止弁をさらに備えることができる。逆止弁は、商業ベンダーから入手できる。弁は、2ポート及び3ポート（それぞれ1出口部、2出口部、両方ともセンターの入口部）の構成として購入できる。クラッキング圧力は 3 psi、再シール圧力は 6 psi である。これらの逆止弁の定格は 3600 psig で、温度範囲は 20 ~ 300 °F (-6 ~ 148) である。

30

ウェット型材料は、CF3M 本体、316SS ポペット及びポペットストップ、302SS スプリング、及び FKM / FFKM Oリングである。

【0098】

開示されたシステムは、ティー型フィルタをさらに含むことができる。これらのティー型フィルタは、軽度の濾過能力用において商業ベンダーから入手できる。これらのフィルタには、0.5 ~ 90 μm の焼結フィルタや 40 ~ 440 μm のストレーナーフィルタからの様々な孔径の交換可能なフィルタ要素がある。これらのフィルタの定格は 3600 psig で、温度範囲は 20 ~ 300 °F (-6 ~ 148) である。ウェット型材料は、CF3M 本体、316SS ボンネット、302SS スプリング、316L フィルタ要素、及び銀メッキガスケットである。フィルタ要素によって決定される最終番号である。焼結要素は、0.5 (0.5)、2 (2)、7 (7)、15 (15)、60 (60)、90 (90) μm の公称孔径で利用できる。ストレーナ要素は、40 (40)、140 (140)、230 (230)、440 (440) μm の公称孔径で利用できる。

40

【0099】

開示されたシステムは、減圧調節器をさらに含むことができる。このような減圧調節器は、商業ベンダーから入手できる。調節器は、最大 1500 psig の制御範囲で使用できる。これらの調節器の定格は最大 3600 psig、最大動作温度は 176 °F (80) である。ウェット型構成要素は、316SS 本体、S17400 ポペット、302SS ポペットスプリング、PCTFE シート、及び FKM / FFKM シールである。

50

【0100】

開示されたシステムは、商業ベンダーから入手可能な背圧調整器をさらに備えることができる。背圧調節器は、最大 250 psig の制御範囲で使用できる。これらの調節器の定格は最大 250 psig、最大動作温度は 176 °F (80) である。ウェット型構成要素は、316SS 本体、シートリテーナとピストン、PCTFE シート、及び FKM / FFKM シールである。

【0101】

開示されたシステムは、商業ベンダーから入手可能なリリーフバルブをさらに含むことができる。例示的な構成では、それぞれ低圧用及び高圧用のリリーフバルブを利用できることが企図されている。低圧リリーフバルブは、圧力リリーフ範囲が 10 ~ 225 psi の調整可能なスプリングを使用できる。高圧リリーフバルブは、異なる圧力範囲ごとに異なるスプリングを使用できる。低圧リリーフ弁の圧力定格は 300 psig、温度定格は 10 ~ 275 °F (-12 ~ 135) であり得る。高圧リリーフバルブの圧力定格は 3600 psig、温度定格は 25 ~ 250 °F (-4 ~ 121) であり得る。

10

【0102】

任意で、開示されるシステムは、チューブアダプタをさらに含むことができる。例示的なチューブアダプタは、商業ベンダーから入手可能であり、市販のチューブ継手の接続に使用される。これらのアダプタには、主に入口部 / 出口部の最初と最後のブロックに使用される 1 ポート版として、またはフローストリームからの注入部 / 排出部に使用できる 2 ポート版として、様々な構成がある。これらのアダプタの定格は 3600 psig で、温度範囲は 20 ~ 300 °F (-6 ~ 148) であるが、圧縮継手の端部自体の定格は 10,000 psig を超えている。ウェット型部材は CF3M 本体である。

20

【0103】

開示されたシステムは、空気圧作動式低圧バルブをさらに備えることができる。例示的な低圧バルブも商業ベンダーから入手可能である。これらのバルブは、オン / オフ制御用に 2 ポート及び 3 ポート構成で利用できる。バルブの圧力定格は 250 psig、温度定格は 0 ~ 150 °F (-17 ~ 65) である。ウェット型材料には、316L 本体、UNS R30003 ダイアフラム (コバルト超合金)、及び PCTFE シートが含まれる。

【0104】

開示されたシステムはまた、複数の入口部と共通の出口部との間で切り替えるためのストリーム選択弁 (SSV) システムを含むことができる。例示的な SSV システムは、商業ベンダーから購入することができる。この SSV は、最大 10 個の異なる入口部ストリームから選択できるダブルブロックアンドブリードモジュールにすることができる。このバルブは、主にプロセスガス分析装置の様々なサンプリングストリームを切り替えるために設計されている。SSV の圧力定格は 250 psig、温度定格は 20 ~ 300 °F (-6 ~ 148) である。ウェット型材料には、CF3M 本体、316SS フランジ及びインサート、及び FKM / FFKM シールが含まれる。

30

【0105】

開示されたシステムは、統合バルブ制御モジュール (VCM) をさらに備えることができる。例示的な VCM はまた、最大 6 個の空気圧バルブの制御及び監視用の商業ベンダーからも入手できる。これらは DeviceNet と両立式であり、Turck Bi 1 - EG05 - AP6X 位置センサを備えた任意のバルブで機能し得る。

40

【0106】

開示されたシステムは、統合された温度 / 圧力変換器をさらに備えることができる。例示的な温度 / 圧力変換器は、商業ベンダーから入手可能である。これらは、最大 500 psig の圧力と 23 ~ 158 °F (-5 ~ 70) の温度を測定できる微小電気機械システム (MEMS) ベースのセンサであり得る。これらは、危険な場所での使用が UL 認定されており、電力と通信用に単一の M12 コネクタを使用している。ウェット型材料は 316SS ダイアフラムと FFKM O リングである。

【0107】

50

システムを通る流体流路は、基板及びマニホールド層内のフロー構成要素の設置によって決定できることが理解される。これらのフロー構成要素は、流体を輸送するためのパイプとして機能でき、2つのコネクタの半分を軌道溶接することによって組み立てられる。各タイプのコネクタハーフは、ロケーターピンを使用して、表面実装またはマニホールド層の異なる位置、またはチャネルへのスロットに接続する。様々なフロー構成要素と表面実装構成要素を使用することで、流路を設計及び構築できる。さらに、構成要素の設計は、簡単に所定の位置に挿入されるようになっており、誤って設置することはできない。

【0108】

例示的な態様において、開示されたシステムは、3つの穴の位置、2つの側面の位置及び1つの中心の位置を備える表面実装層を含むことができる。フロー構成要素は、最も近い側面の位置または中央の位置に到達するように設計できる。短い(SH)コネクタピースは、どちらかの側面の位置にスロットを付けて、表面実装層に接続できる。長い(LG)コネクタピースを中央の位置に挿入して、表面実装層に接続できる。ダウンエルボ/マニホールド(DE)コネクタピースは、中央の位置にスロットを付けて、マニホールド層に接続できる。ダウンティー/センターマニホールド(DT)コネクタピースは、中央の位置にスロットを付けて、表面実装層とマニホールド層の両方に接続できる。特定の態様では、他のタイプのコネクタを使用できる。いくつかの例示的な態様では、1/4インチの圧縮継手(S4)を利用することができる。そのような態様では、圧縮継手を上記のコネクタの1つに溶接して、特定の表面実装またはマニホールド位置への便利な側方投入を実現することができる。コネクタの中央にあるより大きな断面は、比較的大きな体積を備えることができ、その結果、滞留時間が長くなることが理解されている。さらに、膨張ゾーンと収縮ゾーンは渦と静止ゾーンを生成し、ピークの拡大につながる可能性がある。当業者が容易に理解するように、これらの要因は、流れのプラグ動作や、定常状態条件を達成するのに必要な時間に、悪影響を及ぼす可能性がある。

10

20

30

【0109】

マニホールド層(設けられる場合)内で、マニホールドエルボ(ME)コネクタピースは、マニホールドチャネルの中央位置の下にスロットが付けられ、基板層とマニホールド層を接続することができる。また、マニホールドティー(MT)コネクタピースは、マニホールドチャネルの中央位置の下にスロットを付けて、基板とマニホールド層を接続することができる。さらに、マニホールドのT字型コネクタピースは、さらにマニホールド層にティーすることもでき、流れの混合または分割を可能にする。さらに、マニホールド層は、SHコネクタとLGコネクタを含むジャンパーチューブコネクタを含み、その間に延長チューブがあるようにし得る。これらのジャンパーチューブコネクタは、表面実装位置をスキップできるようになる。

40

【0110】

商業ベンダーからのCOTSコネクタで観察されるピークの広がりの問題を緩和するために、開示されたシステムは、コネクタのカスタムでのバリエーションを利用でき、それがコネクタ全体で同じ1/16インチの断面を維持し、ピークの広がりの低減をもたらす。これらのコネクタのIDは、開示されているシステムで使用されているチューブとよく一致しており、商用ベンダーのCOTSコネクタよりも一貫した流れのプラグをもたらす。本明細書に開示される一貫した内径を有するコネクタは、ハステロイC-276から製造され、軌道溶接された。

50

【0111】

いくつかのタイプのチューブは、開示されたシステムの配管に使用することができる。システムで使用される一次チューブサイズは1/8インチのODチューブであった。加熱/冷却反応器用の反応量を作成するために、1/8インチのPFA及びハステロイCチューブが、マンドレルまたはプレートに巻かれた。1/16インチのチューブは、高压降下のために控えめに使用し、それは主にシステムの掃引容積を最小限に抑えるべく転送ラインのために使用された。開示されたシステムで使用されるチューブの様々なグレードの許容圧力と温度は、以下にまとめている。

50

【0112】

ポリマーチューブ

1 / 8 インチOD × 1 / 16 インチIDのPFAチューブは、72 °F、-320 ~ 450 °Fで370 psiまでグレードアップさせた。1 / 8 インチOD × 1.59 mm IDのPFAチューブは、最大1050 psiまでグレードアップさせた。1 / 16 インチOD × 1.00 mm IDのPFAチューブは、800 psiまでグレードアップさせた。1 / 8 インチOD × 1 / 16 インチID MFAチューブは、72 °F、-100 ~ 485 °Fで440 psiまでグレードアップさせた。また、1 / 8 インチOD × 0.062 インチIDのPEEKチューブは、72 °F、-320 ~ 480 °Fで、1000 psiまでグレードアップさせた。

10

【0113】

金属管

1 / 8 インチOD × 0.028 インチの壁316LのSSシームレス管は、8500 psiまでグレードアップさせた。1 / 8 インチOD × 0.035 インチの壁316L SSシームレスチューブは、10900 psiまでグレードアップさせた。また、1 / 8 インチOD × 0.070 インチIDのハステロイCチューブは8500 psiまでグレードアップさせた。表1は、様々なタイプのフローチューブの単位長さあたりの体積を示している。

【0114】

【表1】

20

表1 様々なタイプのフローチューブの単位長さ当たりの体積

チューブの種類	OD (インチ)	ID (インチ)	u L/cm
1/8インチSSチューブ、標準的な壁	0.125	0.069	24.1
1/8インチSSチューブ、重厚な壁	0.125	0.055	15.3
1/8インチ HCチューブ	0.125	0.070	24.8
1/8インチ PFAチューブ、1.6 mmの穴	0.125	0.063	19.8
1/16インチPFAチューブ、0.80 mmの穴	0.063	0.031	4.9

30

【0115】

チューブ接続を行うために、いくつかのタイプの継手も使用した。継手は、チューブの種類とサイズに基づいて選択できる。ポリマーチューブが使用された例示的な態様では、PEEKナット及びEFTFEルールを有する1 / 4 インチ - 28 平底フランジレス継手、またはEFTFE、PFA、及びPTFE材料を有するユニオン及びティーのいずれかが利用された。金属チューブを使用した例示的な態様では、ステンレス鋼、PTFE、またはハステロイC - 276 フェルールのいずれかを備えた市販の圧縮継手を適宜使用した。

40

【0116】

理解され得るように、ANSI / ISA 76.00.02 標準は、表面実装構成要素を密封するためのエラストマーシールの使用を指定している。商業ベンダーは、AS568 - 006 バイトン (FKM) 75A デュロメータOリングをすべての構成要素（公称1 / 4 インチOD × 1 / 8 インチID、1 / 16 インチCS）の基本的な選択肢として指定している。ただし、より高い動作温度と耐薬品性の要件のため、開示されたシステムは、Kalrez 7075 (FFKM) シールを利用できる。Kalrez シールを使用すると、許容動作温度を400 °F (204 °C) から625 °F (329 °C) に拡張でき、

50

幅広い有機溶媒と両立式であるシステムにし得る。さらに、固体 P T F E A S S 5 6 8 - 0 0 5 O リング (7 / 3 2 インチ O D × 3 / 3 2 インチ I D 、 1 / 1 6 インチ C S) の使用が検証された。 P T F E の圧縮率が低いため、小型の O リングが必要であった。また、これらの O リングは、最大動作温度が 5 0 0 ° F (2 6 0) 低下しているにもかかわらず、優れた耐薬品性プロファイルも提供できる。本発明で検証された様々なシーリングの選択肢の耐薬品性を、表 8 で比較する。商業ベンダーの仕様に従って、すべての # 1 0 - 3 2 ソケット六角頭キャップねじは、 1 0 i n - 1 b (1 . 1 3 N - m) で締めねばならない。結果は次のようなグレードである： A = 優れた適合性、 B = 良好な適合性、 C = 公正な適合性、 D = 適合、データは室温で収集した。

【 0 1 1 7 】

より恒久的な方式で基板チャネルを取り付けるために、商業ベンダーから入手不可能ないくつかのタイプの取り付けブロック及び支持体が利用された。これらの取り付けブロックは、 1 / 4 インチのボルトを使用してねじ付きマウントに取り付けられた。開示されたシステムのこの例示的な実装では、 1 / 4 インチ - 2 0 ステンレス鋼六角ソケットキャップねじが使用された。これらのブロックを基板チャンネルの端にボルトで固定し、 1 インチの間隔に 1 / 4 インチのボルト用の 2 つの穴を設けているので、基板チャネルをベースプレートに堅く取り付けることができる。理解できるように、この特徴は、加熱反応器などの背の高いユニット操作モジュールを安定させるのに特に役立つ。また、これらのブロックは十分に高いため、下にあるマニホールド層に、ある程度のクリアランスを設けることができる。

【 0 1 1 8 】

基板チャネルが 5 つ以上の位置を有する例示的な態様では、商業ベンダーが推奨するように支持ブロックを使用することができる。これらの支持ブロックはベースプレートにボルトで固定することもできるため、基板チャネルの剛性を高めることができる。

【 0 1 1 9 】

任意で、より長い基板チャネルが必要な例では、スペーサ足部を使用して、 2 つの基板チャネルと一緒にボルトで固定することができる。これらのスペーサ足部は、取り付け脚のように基板チャネルの端にボルトで固定されるが、表面実装構成要素の正しい間隔を維持する。ただし、その間のギャップのために理解できるように、ジャンパーコネクタまたは同様のコネクタは、 1 つの基板チャネルを次のチャネルに接続するために必要になる場合がある。

【 0 1 2 0 】

基板チャネルを取り付け脚に接続する場合、 # 1 0 - 3 2 × 0 . 5 0 インチのネジを使用するときに追加のロックダウンバーが必要になることがわかった。ロックダウンバーを使用すると、ネジがタップ穴の底に達するのを防ぐための追加の厚さが設けられる。ロックダウンバーはまた、 S 4 コネクタピースを使用するときにコネクタを安定させるのにも役立ち得る。基板チャネルをさらに安定させるか、恒久的に設置するために、取り付け脚を取り付けるためのベースパネルを作成できる。

【 0 1 2 1 】

例えば、ベースプレートは、最大 1 4 個の位置（それぞれ平行）までの 1 2 個の基板チャネルを収容することができるが、それでも標準的な深度のフード内に収まる。このペグボードスタイルのプレートは、ベースプレートに取り付ける前にアセンブリ全体を個別に検証することを可能にする、より短いチャネルの実質的にあらゆる構成の組み合わせを可能にする。

【 0 1 2 2 】

商業ベンダーから入手可能な C O T S フロー構成要素については、以下のウェット型材料が使用された： 3 1 6 L S S (A S T M A 2 7 6 または A 4 7 9) 及びフルオロカーボン F K M または任意の K a l r e z 。このシステムで使用された非ウェット型材料は、アルミニウム（合金 2 0 2 4 - T 3 5 1 、陽極酸化ハードコート）及び 3 0 0 シリーズのステンレス鋼であった。本明細書で開示されるカスタムのフロー構成要素は、ハステロイ

10

20

30

40

50

C - 276 から作られた。

【0123】

実施例 5

開示されたシステムの例示的な送達サブシステムは、より堅いピストンばね、位置にあるVitonまたはKalrezのOリング、ステンレス鋼の固定子支持体、及び断熱用のポンプとモータの間のスタンドオフで改変された、商業ベンダーから入手可能な回転ピストンポンプを使用した。ポンプは、ポンプステッピングモータのコンピューター制御に市販のモジュールを使用した。

【0124】

システムで使用されるポンプの耐薬品性及び作動圧力をさらに拡張するために、改変された固定子が設計された。

10

【0125】

市販の固定子を形成するバルコン複合材料は、主にPPSで構成され、追加のPTFE、炭素繊維、及びグラファイトが潤滑性及び剛性を高めることができた。通常の使用では、特に強い鉱酸の場合、これらの固定子は早期の摩耗を示し、動作中に漏れを引き起こす可能性がある。この問題を軽減するために、これらのポンプの修正が行われた。例示的なステンレス鋼キャップは、圧入PTFEウェット型セクションを含むことができる。この修正は、PTFEセクションを固定子として使用できるように強化するために行われた。未処理のPTFEの代わりにガラス強化PTFEを使用することもできる。理論に縛られることなく、この修正により、周囲のステンレス鋼の剛性と組み合わせたPTFE材料の高い耐薬品性を活用することにより、市販のポンプとは通常適合性のない高濃度の酸及び塩基のポンピングが可能になると企図されている。

20

【0126】

流れが完全にバランスが取れていない可能性がある場合、すなわち、起動時または流量の変更及び調整中に、流れを緩衝することが必要な場合がある。これを達成するために、小型表面実装のホールドアップタンクを使用して、液体の小さなリザーバを設けることができる。これは、流れの一貫性に悪影響を及ぼす可能性があり、ポンプがそのプライムの消失を生じる可能性があるため、ガスがポンプまたは反応器のいずれかに満たされないようにする必要があることから、重大な場合がある。2mLホールドアップタンクの予備設計が図7に示されている。

30

【0127】

実施例 6

開示されたシステムは、フロー反応器をさらに含むことができる。流動反応器は、本明細書に開示されるように基板層に表面実装されるステンレス鋼またはPEEKベースプレートに実装される中心加熱マンドレルの周りのチューブを任意で含むことができる。ベースライン構成では、アルミニウムマンドレルの周囲に1/8インチのハステロイまたはPFAチューブを使用できる。異なる体積を実現するには、異なる長さのチューブと、チューブを支持するための異なる高さのマンドレルも使用できる。熱電対またはRTDを使用して、マンドレル内の温度を監視し、制御ハードウェアに接続して、中央の穴に挿入されたカートリッジヒーターを介して温度を制御できる。反応器は、外側のアルミニウム筐体と内側の硬質セラミックまたはケイ酸カルシウム断熱材で構成される長方形のクラムシェル絶縁体を使用して断熱できる。反応器は、マンドレルの基部の下にフェノールスペーサーを追加することにより、アルミニウム基板チャネルからさらに切り離すことができる。さらに、反応器の流体接続は、反応チューブに使用される材料の種類によって異なる場合がある。例示的な反応器ベースの写真を図8に示す。

40

【0128】

開示されたシステムで使用される加熱流動反応器の最大の構成要素は、図9に示されるクラムシェル絶縁体である。絶縁体は、反応器ベースよりわずかに大きくすることができる。これにより、高密度アセンブリでの複数の反応器の使用が妨げられる。しかし、開示されたシステムは、滞留時間の選択のための並列反応器を含むことができる。これらの反

50

応器の1つだけが特定の運転中に温度にある必要があるため、開示されたものは両方の反応器を同時に囲む絶縁体を使用することができる。断熱材の量を減らして反応器のプロファイルをさらに縮小し、したがって配置の柔軟性を高めることで、さらなる改善を達成できると考えられている。

【0129】

開示されたシステムで使用される反応器は、多種多様な滞留時間で製造することができる。様々な滞留時間を有する例示的な反応器が図10に示されている。検証された容量は1~10mLの範囲であった。金属コイル反応器(316SS、ハステロイ)は別のマンドレル上に形成され、加熱マンドレル上で自立している。PFAコイルをサポートするには、1.625インチOD×1.5インチIDのアルミニウムチューブを使用できる。

10

【0130】

触媒反応のために、液体流を固体触媒に導入する方法が開発された。充填床反応器(図11)は、市販の触媒カートリッジを利用するように設計された。反応器は、開示された基板層上に表面実装することができ、カラムを通る下向きまたは上向きの流れのいずれかに向けることができる。カートリッジは、上部キャップを外して交換できる。3つのウェルでカートリッジヒーターを追加でき、追加のサーモウェルで直径1/8インチの温度プローブを使用できる。初期設計は30×4mmのカートリッジに対して行われたが、70×4mmのカートリッジを処理するために設計の高さを増やすことができる。プロトタイプの反応器はステンレス鋼で作られていたが、化学的適合性を高める必要がある場合はハステロイを使用できる。

20

【0131】

広範なスペクトルの反応を促進するために、多種多様な市販の触媒カートリッジが存在する。一般的な貴金属触媒(Pt、Pd、Au、Ir、Rh、Ru、Os)と一部の非貴金属(Cu、Ni、Co、W、Zn、Fe、S)及び特殊カートリッジ(酵素、不活性、イオン交換、有機、スカベンジ)とともに市販されている。カートリッジの設計により、反応から反応への迅速な交換と一貫した触媒負荷が可能になる。カスタム触媒カートリッジを充填するためのツールも利用できる。

【0132】

市販の触媒カートリッジパッケージは、両端にフリットを有するプラスチックシールカートリッジを含むことができる。これにより、固体材料を伴うことなく、触媒床を通る液体の移動が可能になる。これらの高温版の触媒カートリッジの選択肢が利用可能である。これは、高温シーリングにグラファイトカラムエンドを利用する。

30

【0133】

実施例7

特定の反応は、システムの冷却を必要とする、すなわち、吸熱の拡散、熱分解、または副反応を防ぐことが理解される。当業者が容易に理解するように、一般的に、ウェットアイスまたはドライアイス浴によって低温は生成される。ただし、この方法では、動作温度が冷却媒体の温度に制限される。混合塩浴も利用して温度を調整することもできるが、それ以外の場合、これらの受動的な方法には制御メカニズムがない。システムを能動的に冷却するには、熱電冷却器を利用した冷却反応器を使用することができる。任意で、流れ冷却反応器は、本明細書に開示されるように基板に表面実装するように構成することができる。

40

【0134】

さらに、吸熱が最も高いと予想される混合時点での反応物を直接冷却するために、冷却されたプレミキサーを使用することができる。任意で、冷却されたプレミキサーは、本明細書に開示されるように基板に表面実装するように構成することができる。

【0135】

実施例8

例示的な態様では、開示されたシステムは、本明細書に開示された基板層に表面実装するように構成された膜ベースの液液分離器を含むことができる。

50

【 0 1 3 6 】

他のいくつかの例示的な態様では、膜分離器以外の分離器を利用することができる。例えば、開示されたシステムは、図12に示されるような重力ベースの液液分離器を含むことができることが企図されている。重力ベースの液液分離器は、本明細書に開示されているように、基板層に表面実装するように構成できることが企図されている。例示的な分離器の設計は、分離漏斗と同様に、密度による相分離の原理に基づいている。ただし、分液漏斗とは異なり、このユニットは圧力下で連続的に動作するように設計されている。

【 0 1 3 7 】

追加の態様では、例示的な重力ベースの分離器は、未使用のPTE及びホウケイ酸ガラスから機械加工することができる。外部保持構成要素は、6061-T6アルミニウム及び18-8ステンレス鋼で作成できる。ウェット型材料は、表面張力特性のみならず高い耐薬品性のために選択された。PTE表面は有機溶媒で湿潤させることができるが、ガラスは水で湿潤させることができ、それにより、液滴が正しい相に移動しやすくなる。さらに、分離器は、各相の静止ゾーンを生成するように設計された内部砂時計形状を備えることができ、層流沈降条件にてより多くの時間で分離を強化することができる。この追加の容量により、二相混合物を伴うことなく、分離器をより広い範囲の流量で実行させることもできる。

10

【 0 1 3 8 】

流れは、分離器の側面から湿潤領域の中央部に導入することができる。この例示的な設計では、定常状態を維持するために、フローストリームの1つからのアクティブなポンピングが必要になる場合がある。最初の推測の近似値は、除去される相の入口流量から取得できる。つまり、反応器の後に水洗注入を実行する場合、出口ポンプ速度は水の入口と同じレベルに設定できる。いくつかの態様では、分離器内の有機-水界面を維持するために、必要に応じて流量を手動で変更できる。他の態様では、これは光学的または容量式フィードバックで自動化できる。

20

【 0 1 3 9 】

開示された反応器/分離器の設計は、反応器/分離器と中央処理構成要素との間にフィードバックのための手段を設けることにより、本明細書に開示されたプロセスの自動化を支援できることが企図されている。特定の態様では、ウェット型金属表面の耐薬品性を高めるために、様々なコーティング及び/または他の材料を利用することができる。

30

【 0 1 4 0 】**実施例 9**

当業者が理解することができるよう、インラインのガスの存在は、流れを噴出させる、減圧調節器後の急速な膨張による一貫した流れへの難題を生じさせ得る。理論に縛られることなく、この問題は液体と比較して気体の高い圧縮率に起因すると考えられている。いくつかの態様では、この問題を処理するには、ガス分離モジュールが必要になる場合がある。例えば、非限定的に、これらのモジュールは、圧力低下後にフラッシュアウトされた永久ガスの分離、または反応から形成されるガスの除去に必要であることがある。

【 0 1 4 1 】**実施例 10**

開示されたシステムは、多面的アプローチを使用して、プロセス分析技術(PAT)機器によって提供されるオンライン反応フィードバック及び制御に対処することができる。機器は戦略的に選択され、反応生成物の幅広い特性評価と低い計測フットプリントと忠実度の高いデータの中間ステップをもたらす。可用性、パフォーマンス、及びサポートとスケールアップの能力により、COTS機器が使用される。開示されたシステムで使用される機器は、次の3つのカテゴリに分類される。開示されたシステムで使用される機器は、(a) インライン機器(UV/VIS、NIR、及びラマン)、(b) 任意でオフラインで操作できるインライン/オンライン機器(FTIR及びMS)、及び(c) 開発作業をサポートするために使用されるオフライン機器という3つのカテゴリに含まれる。

40

【 0 1 4 2 】

50

オンライン機器

例示的な態様では、市販のUV/VIS分光計をオンライン機器として利用して、旋光分散分析及び芳香族及び共役の種の検証のための分析能力を付与した。典型的な光学範囲200~1100nmの光ファイバインターフェイスは、本明細書に開示されているフローコネクタ及び表面実装構成要素によって画定される流体流路から機器を遠隔でスタンダードオフする機能を付与する。ファイバープローブは、カスタムの低容量ステンレス鋼/Ka1rezサンプリングセルに適合している。データは通常2~5秒にて1サンプルで取得できるが、必要に応じて、より高速な取得が可能である。例示的な態様において、データファイルは、市販のソフトウェアを使用して取得及び保存される。

【0143】

10

他の例示的な態様では、特にサンプルスクリーニングのための栓流アプローチにおいて、市販のNIR分光計を溶媒検出及び識別に使用することができる。上記のUV/VISと同様に、NIR分光計の光ファイバープローブは、カスタムの低容量ステンレス鋼/Ka1rezサンプリングセルに結合できる。例示的な態様では、市販のソフトウェアを使用してデータを取得する。

【0144】

さらに別の例示的な態様では、市販のラマン分光計をレーザーに連結し、振動及び指紋分析のためにFTIRとともに使用することができる。サンプルを収集し、従来の処理を出力データに適用して、レーザー光によって開始されるバックグラウンド蛍光を減らすことができる。この設計により、ラマン信号が蛍光よりもはるかに小さい場合でも、特徴的な振動周波数の抽出と芳香族化合物の識別が可能になる。カスタムのステンレス鋼/Ka1rezセルをレーザー光源と検出器の収集に使用できる。

20

【0145】

さらに他の例示的な態様では、開示されたシステムでの測定にDART(リアルタイムの直接分析)-MSを使用した。DARTイオン化源は、迅速で非接触のサンプリングを提供できる。MSは、分子量とフラグメントーションに基づく化学分析に幅広い選択性を提供でき、未知の同定を支援できるMS-MS機能の可能性を有する。他の例示的な態様では、液体クロマトグラフィー(LC)-MS機器を含む他の機器を、DARTと同様の方法で使用できることが企図されている。

【0146】

30

当業者は、有機合成化学のベンチマーク分析技術として、NMRスペクトルが流れ合成実験を検証するために日常的に測定されることを容易に理解するであろう。一般に、流れ合成画分は濃縮され、必要に応じて重水素化クロロホルムまたはDMSOで通常の有機化学NMRサンプル(各々約1~2秒で8~32回スキャン)として処理される。サンプル容量は0.3~0.6mLで、通常10mgのサンプルが含まれる。データは市販のソフトウェアで処理し、後で分析するためにアーカイブできる。

【0147】

UV/VIS及びNIRフローセルは、標準のSMA 905光ファイバーセンブリで使用するための同様の設計を有することができる。シーリング用にKa1rez Oリングを備えたカスタム加工のクオーツ窓を使用することにより、デッドボリュームがゼロとなることや、2.38mmという経路の長さでの85μLの低掃引容量を実現できる。さらに、窓が汚れた場合は、掃除のために窓を簡単に取り外すことができる。UV/VIS及びNIRセルの概略図が図13に示されている。ラマンフローセルは、液浸対応RPRプローブと連動する。このプローブには、ステンレス鋼製のサンプリングヘッドとハスティロイスリーブが付いている。いくつかの例示的な態様において、プローブは、図14と図15に示されるように、流れに平行な1/8インチの石英窓を通る流れと連動した。

40

【0148】

任意にオフラインで動作するオンライン機器

例示的な態様では、FTIRを使用して、詳細な官能基及び振動フィンガープリンティングが得られた。FTIR機器は、オンラインでの監視に適している。いくつかの例示的

50

な態様では、インラインのFTIRが任意でオフラインで使用された。そのような態様では、サンプルをガラスパイアルに収集し、その後FTIR分光計に移した。多くの場合、このインターフェイスでは、幾分かの溶媒の損失が発生する。市販のソフトウェアを使用して分析を実施した。純粋な化合物の標準的なサンプルと開示されたプラットフォームの出力との間で比較測定が行われる。

【0149】

いくつかの例示的な態様において、機器は、本明細書でさらに説明されるように、OpenSpotカード(IonSense)または液体サンプリングのいくつかの組み合わせで、オフラインで使用された。

【0150】

実施例11

この実施例では、開示されたシステムを使用してジフェンヒドラミンを合成した。マルチステッププロセスを構築するために接続できる流れ反応器及び分離器などの单一ステップモジュールを上記のように設計した。ジフェンヒドラミンの反応出力は、一連のプロセス分析技術(PAT)、すなわちオフライン分析装置、例えばDART-MS、FTIR、NMRによって測定された(ただし、このような分析装置は、本明細書でさらに開示するように、オンラインで使用すべく構成することもできる)。

【0151】

溶媒はMacron Fine Chemicals由来のものであり、試薬はSigma-Aldrich由来のものであった。管状反応器は、1/16インチIDのPFAチューブ、0.069インチIDのステンレス鋼チューブ、または0.070インチIDのハステロイ由来の社内で製造されたものであった。試薬と溶液のポンプには、市販のポンプが使用された。圧力は、様々な250psiの背圧調節器で制御された。市販の逆止弁が使用された。1.00mmのIDのPFA Tミキサーを使用して、試薬のストリームを組み合わせた。また、液液抽出器は、市販のPTFE本体、市販の0.5μmのPTFE膜、市販の0.002インチのPFAダイアフラムで社内にて構築し、2枚のステンレス鋼プレートの間に押し付けた。収率と比率は、NMRによって判定した。

【0152】

ジフェンヒドラミンの3ステップ合成は、以下のプロセスに従って行われた。ジフェンヒドラミンの調製は、ベンゾフェノンから創出された。市販のポンプは、ベンゾフェノン(トルエン中1.51M)及びDIBAL-H(トルエン中1.53M)でプライミングされた。社内で製造された5mLのPFA反応器は、室温(22)で維持された。ベンゾフェノンとDIBAL-Hを0.250mL/分で流した($t_R = 10$ 分)。次に、還元混合物を市販の逆止弁に接続して、0.500mL/分で流した第3ポンプからのHCl(10.0M、aq)のその後の導入からの逆流を防止した。塩素化混合物を120に加熱した10mLのPFA反応器に流し込んだ($t_R = 10$ 分)。PFAチューブの短いセグメントは、6バールの耐酸性背圧調節器に至った。反応混合物を周囲圧力で保持リザーバに分離した。ポンプは、得られたクロロジフェニルメタン(トルエン中0.755M)及び2-ジメチルアミノエタノール(9.93M、無溶媒)を0.167mL/分で180に加熱された5mLのハステロイ反応器に流した($t_R = 15$ 分)。次に、反応混合物を市販の様々な250psi背圧調節器に接続した。15分ごとに6つの画分が収集された。合成後、各画分は水による後処理を行い、過剰の2-ジメチルアミノエタノールを除去する。ジフェンヒドラミンを水とブラインで数回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。 ^1H NMRは文献で報告された値と一致した。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.36 - 7.29 (m, 8H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H)。

【0153】

開示されたシステムを使用した2ステッププロセスによるジフェンヒドラミンの形成の結果を以下の表2に示す。

10

20

30

40

50

【0154】

【表2】

表2 2ステッププロセス

分画	HC1当量	組成物 (¹ H NMR)	注記
1	24	85%DPH (ジフェニルヒドラミン) 15%のDPM (ジフェニルメタノール)	相当
2	24	85%DPH、15%のDPM	相当
3	24	93%DPH；7%のDPM	最適
4	24	85%DPH；15%のDPM	相当
5	3	34%DPH；58%DPM、微量-CL；微量のエーテル	仕様外
6	3	44%DPH；46%DPM；6%-C1	仕様外

10

【0155】

2ステッププロセスの生成物は、オフラインD A R T - M S 分析を使用して測定され、結果は図16に示している。上部パネルには、システムを通過したジフェニルヒドラミン標準物質が示されている。中央のパネルは、最適な反応条件（仕様、画分3、中央のパネル）を高収率で示している。次に、条件を変更してシステムを仕様外（画分5、下部パネル）にブッシュし、生成物の減少と試薬及び副産物の増加を示す。

20

【0156】

塩素化の結果を表3に示す。F T I R をオフラインで使用して生成物を判定し、結果を図17に示している。塩素化ステップは監視すべき重要な反応であると理解されている。F T I R は、質量分析計 (M S) による主成分の区別が不十分（ジフェニルメタノール、クロロジフェニルメタン、及びベンズヒドリルエーテルのすべての画分が容易にジフェニルメチルカチオンに）なため、M S よりも塩素化ステップでより有用な分析ツールであることがわかった。同様の「仕様」 / 「仕様外」の実験が、簡素化された構成を使用して実行され、F T I R データがオフラインで収集された。

30

【0157】

【表3】

表3 塩素化

分画	組成物 (¹ H NMR)	注記
1	91%-C1 (クロロジフェニルメタン) ; 15%エーテル	仕様外
2	94%-C1 ; 6%エーテル	相当
3	97%-C1 ; 3%エーテル	最適

40

【0158】

開示されたシステムを用いた3ステップのプロセスの概略図を図18に示す。

【0159】

50

【表4】

表4 3ステップのプロセス

分画	組成物 (¹ H NMR)	注記
1	63%D PH (ジフェニルヒドラミン) ; 7%D PM (ジフェニルメタノール)、21%—C1、微量のエーテル	相当
2	82%D PH ; 7%D PM ; 微量—C1 ; 微量のエーテル	相当
3	83%D PH ; 7%D PM ; 微量—CL ; 微量のエーテル	最適
4	83%D PH ; 6%D PM ; 微量—CL ; 微量のエーテル	最適
5	75%D PH ; 14%D PM ; 微量—CL ; 微量のエーテル	シャットダウン反応
6	56%D PH ; 31%D PM ; 微量—CL ; 微量のエーテル	シャットダウン反応

10

【0160】

実施例12

本実施例では、本明細書に開示される例示的なシステムを使用して、抗真菌性フルコナゾールが形成された。当業者が容易に理解するように、フルコナゾールの現在の合成は、バッヂ化学のみを伴う(図19)(例えば、Wang, Assoc. J. Chem., 2014, 26(24), 8593; またはWu, Zhongguo Yawu Huaxue Zazhi, 2011, 21(4), 304; またはJinana Luofeng Pharmaceutical Technology Co.)。2-クロロ-2'、4' -ジフルオロアセトフェノンからのフルコナゾールの連続3ステップ合成が、中間精製を必要とせずに達成された。

20

【0161】

フルコナゾールは、カンジダにより引き起こされる侵襲性感染症の治療に一般的に利用される第一世代のピストリアゾール抗真菌薬である。単一ステップの反応は、市販の流れのシステムを使用して最適化された(図20)。反応は、フリーデル・クラフツ反応(図20(a))、アルキル化反応(図20(b))及びエポキシ化/開環反応(図20(c))を含んでいた。フリーデル・クラフツ反応は、明記されていない限り、ジフルオロベンゼン(1.0当量、8.7M)とAlCl₃(1.05当量、4.9M)のNO₂Me溶液を流して、無溶媒のクロロアセチルクロリド(1.05当量、12.5M)と反応させることで行った。結果を表5に示す。

30

【0162】

【表5】

表5 フリーデル・クラフツ反応

エントリ	時間(分)	温度(°C)	変換(%) ^a
1	5	50	0
2	5	60	22
3	10	60	45
4	15	60	46
5	15	80	69 ^b
6	15	90	77 ^b
7 ^c	25	70	74
8 ^c	25	80	77
9 ^d	25	80	79

40

50

^a百分率の変換は、反応を機能させた後、粗製物の¹H NMRにより判定した。^b粗製物のNMRは、生成物と芳香族不純物が含まれている。

^cクロロアセチルクロリド(1.15等量)及びAlCl₃(1.15等量)。

^dクロロアセチルクロリド(1.3等量)及びAlCl₃(1.15等量)。

【0163】

アルキル化反応は、トリアゾール溶液を用いて2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノンの溶液を流すことによって行った。結果を表6に示す。

【0164】

【表6】

表6 アルキル化反応

エントリ	[A]	[B]	時間 (分)	温度 (°C)	変換 (%) ^a
1	1M トルエン	2.5M トルエン:H ₂ O (1:1)	15	150	13
2	1M IPA	2.5M IPA:H ₂ O (1:1)	15	150	26
3	1M ジオキサン	2.5M ジオキサン:H ₂ O (1:1)	15	150	33
4	1M MeCN	2.5M MeCN:H ₂ O (1:1)	15	150	43
5	1M NMP	2.5M NMP:H ₂ O (1:1)	15	150	71
6	1M DMSO	2.5M DMSO:H ₂ O (1:1)	15	150	60
7	1M NMP	2.5M DMSO:H ₂ O (1:1)	35	150	93
8	1M DMSO	2.5M NMP:H ₂ O (1:1)	35	150	74
9	0.2M DMSO	1M DMSO:H ₂ O (1:1)	45	150	99
10	0.2M NMP	1M NMP:H ₂ O (1:1)	45	150	95
11	1M NMP	10M NMP:H ₂ O (1:1) ^b	35	130	70 ^c
12	1M NMP	15M NMP:H ₂ O (1:1) ^b	35	130	82 ^c
13	1M NMP	20M NMP:H ₂ O (1:2) ^b	35	130	83 ^c

10

20

30

40

^a百分率の変換は、明記されていない限り、反応が生じた後、粗物の¹H NMRにより判定した。過度にアルキル化された副産物は、反応後存在しなかった。

^bトリアゾールの濃度が増加するにつれて過度にアルキル化された副産物が減少する。

^c百分率の変換は、粗製混合物のLCMSによって判定した。

【0165】

エポキシ化/開環反応は、明記されていない限り、KOH、Me₃SOCl、及びトリアゾールの溶液を用いてトリアゾールアセトフェノン中間体の溶液を流すことによって行った。結果を表7に示す。

50

【0166】

【表7】

表7 エポキシ化／開環反応

エン トリ	[A]	[B]	[B]	時間 (分)	T (°C)	変換 (%) ^a
1	0. 1 M	0. 11 M	15%H ₂ O : DMSO	35	80	57
2	0. 1 M	0. 11 M	15%H ₂ O : DMSO	35	100	80
3	0. 1 M	0. 11 M	15%H ₂ O : DMSO	35	150	71
4	0. 1 8M	0. 22 M	NMP : DMSO : H ₂ O (0. 5 : 0. 5 : 1)	20	150	87
5	0. 1 8M	0. 22 M	NMP : DMSO : H ₂ O (0. 5 : 0. 5 : 1)	20	120	79
6	0. 1 8M	0. 22 M	NMP : DMSO : H ₂ O (0. 5 : 0. 5 : 1)	45	110	91
7 ^b	0. 2 5M	0. 29 M	DMSO : H ₂ O (1 : 1)	40	100	35 ^c
8 ^b	0. 2 5M	0. 29 M	NMP : H ₂ O (1 : 1)	40	100	43 ^c
9 ^b	0. 6 M	0. 72 M	DMSO : H ₂ O (1 : 1)	40	100	60 ^c
10 ^b	0. 6 M	0. 72 M	NMP : H ₂ O (1 : 1)	40	100	69 ^c

^a百分率の変換は、明記されていない限り、反応が生じた後、粗製物の¹H NMRにより判定した。

^b反応はMe₃SOClを使用して行った。

^c百分率の変換は、粗製混合物のLCMSによって判定した。

【0167】

これらのプロセスは、上記のシステム構成要素にスムーズに変換されることが示された。フルコナゾールを高純度で連続して得るために、マルチステップ合成が開発された。図21は、開示されたシステムにおける3ステップ合成の概略図を示す。

【0168】

開示されているモジュール式反応システムのフローケミストリにより、フルコナゾールを3ステップ合成で首尾よく合成できることが示された。フルコナゾールの合成は、2-クロロ-2'，4'-ジフルオロアセトフェノンとトリアゾール(2.0当量)の溶液のアルキル化から始まり、トリアゾールアセトフェノン中間体を生成する。その後、トリアゾール中間体はKOH(2.2.2当量)及びMe₃SOCl(2.2当量)の溶液と反応し続けてエポキシド中間体を形成し、その後、過剰なトリアゾールと共にエポキシドにより開環して最終生成物としてフルコナゾールを生成する。粗製反応物は、反応の最後にセライト：木炭カラムにより高純度で精製できる。フリーデル・クラフツ反応を含むフルコナゾールの4ステップ合成も、本発明のプラットフォームを使用して生じることができると考えられる。

【0169】

実施例13

本明細書に開示される例示的な自動化された合成プラットフォームは、図22に示され

10

20

30

40

50

、利用された。図22は、様々な合成に利用できるシステムの全体像の写真を示している。図23は、本明細書に開示される反応プラットフォーム用の通気式ポリカーボネート筐体の拡大写真を示す。システムは、起動からシャットダウンまで少なくとも1つのターゲットの自動合成を実現させながら、様々なバルブを使用して2時間未満に少なくとも2つのターゲットを切り替えて流路を選択する機能も提供することができ、図24に示すように、一方でプロセスステップ及び成形された生成物のインライン及びオフラインの特性評価を可能にする。

【0170】

具体的には、図24は、トラネキサム酸、ジアゼパム、ネビラピン、ワルファリン、フルコナゾール、及びジフェンヒドラミンなどの例示的な化合物の例示的な合成経路を示す。経路の数は、約511の可能な経路（並列反応器を考慮しない場合）または約3,887の可能な経路（並列反応器と生じる異なる滞留時間を考慮する場合）になり得ることが見て取れる。

10

【0171】

図25は、本明細書に開示される例示的なプラットフォーム構成の写真（図25(a)）及び概略図（図25(b)）を示す。図26は、統合されたユーザインターフェイスの例示的な概略図を示す。

【0172】

図27は、61%の変換を伴う3ステップでのジフェンヒドラミンの合成のための例示的な経路を示す。ジフェニルメタノール溶液（トルエン中0.8M）を120で反応器に流し、塩酸（6Mの水溶液）と接触させて、ジフェニルクロロリドと水性廃棄物を含む混合ストリームを生成した。このストリームは液液分離器を通過して有機層を分離し、その後180で反応器でアミノエタノールと反応させて、転換率61%のジフェンヒドラミンを生成した。

20

【0173】

図28は、78%の変換率を伴う3ステップでのフルコナゾールの合成のための例示的な経路を示す。アセトフェノン溶液は、130でトリアゾール（20当量）と反応した。次いで、このストリームを水酸化カリウム及びヨウ化トリメチルスルホニウムと反応させて、フルコナゾールを含む混合物を生成した。次に、この混合物をインラインの木炭フィルタに通して、純度78%のフルコナゾールを含むストリームを生成した。

30

【0174】

図29は、57%の変換率を伴う1ステップでのトラネキサム酸の合成のための例示的な経路を示す。75で酸化白金の充填床に4-アミノメチル安息香酸を流し、水素と接触させて、57%の変換でトラネキサム酸を生成した。

【0175】

図30は、25%の変換率を伴う1ステップでのヒドロキシクロロキンの合成のための例示的な経路を示す。ジクロロキノリン溶液を180でアミノアルコールと反応させて、純度25%のヒドロキシクロロキンのストリームを生成した。

【0176】

図31は、65%の変換率を伴う4ステップでのジアゼパム合成の例示的な経路を示している。アミノベンゾフェノン溶液を室温の反応器で酸塩化物と混合し、次いで120で酢酸アンモニウム及びヘキサメチレンテトラミンと反応させた。得られた混合物をナトリウムメトキシドの溶液と反応させて、ノルジアゼパムを生成した。ノルジアゼパムのストリームを75で硫酸ジメチルと反応させて、純度65%のジアゼパムを生成した。

40

【0177】

図32は、52%の変換率及び89%の鏡像異性体過剰を伴う1ステップでの(S)-ワルファリンの合成のための例示的な経路を示す。(E)-4-フェニル-3-ブテン-2-オンの溶液を50で4-ヒドロキシクマルと反応させて、鏡像異性体過剰89%で52%の純度の(S)-(−)ワルファリンのストリームを生成した。

【0178】

50

図33は、合成がジアゼパムからワルファリンに1.2時間で切り替えられたときの時間の関数としてのイオンの計数を示す。したがって、開示されたシステムでは、使用者は約1時間以内に1つの化合物の合成から別の化合物の合成に簡単に切り替えることができる。この時間窓には、前の反応からの任意の副産物のシステムのフラッシュ、及び実行する次の反応の初期化と設定が含まれる。

【0179】

本発明のシステムを利用して実施される他の反応には、ジアゼパム、ワルファリンなどの合成が含まれるが、これらに限定されない。

【0180】

例示的な態様

説明している生成物、システム、及び方法及びそれらの変形を考慮して、本明細書の以下では、本発明の特定のより詳細に説明された態様を説明する。しかし、これらの特定の記された態様は、本明細書に記載の異なるまたはより一般的な教示を含む任意の異なる請求項に対しても制限効果をも有すると解釈されるべきではなく、または「特定の」態様は本明細書にて文字通り使用される文言の固有の意味以外何らかの形で制限されると解釈されるべきではない。

【0181】

態様1. モジュール式化学反応システムであって、基板及び前記基板内に配置された複数のフロー構成要素を有する基板層であって、前記基板が外面を有する前記基板層と；前記複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で前記基板の前記外面に選択的に取り付けられる複数のモジュールであって、化学反応の少なくとも1つのステップを実行するための流体流路を形成する前記複数のフロー構成要素と共に、前記複数のモジュールは少なくとも1つの処理モジュールを含み、前記複数の処理モジュールの各処理モジュールは前記化学反応のステップの位置に対応する前記複数のモジュールと；及び少なくとも1つの調節器モジュールであって、前記複数の調節器モジュールの各々が前記流体流路との流体連通または熱連通で配置され、前記化学反応の1つ以上の所望の状態を達成、維持、及び／または測定するように構成されている、前記少なくとも1つの調節器モジュールと；、少なくとも1つの分析装置であって、各々が少なくとも1つのモジュールを通る前記流体流路と作動的に連通するように位置し、前記化学反応が起こると前記化学反応の少なくとも1つの特性を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成される前記少なくとも1つの分析装置と；前記複数のモジュールと前記少なくとも1つの分析装置に通信可能に結合される処理回路であって、前記少なくとも1つの分析装置からの前記少なくとも1つの出力を受け取って、前記少なくとも1つの出力を使用して前記少なくとも1つの処理モジュールと前記少なくとも1つの調節器モジュールの動作を調整し、前記化学反応を最適化するように構成される前記処理回路とを含む、モジュール式化学反応システム。

【0182】

態様2. 前記少なくとも1つの処理モジュールが反応器または分離器を含む、態様1のシステム。

【0183】

態様3. 前記少なくとも1つの処理モジュールが反応器を含み、前記反応器が、垂直流れ反応器、加熱管型反応器、または反応床である、態様2のシステム。

【0184】

態様4. 前記少なくとも1つの処理モジュールが分離器を含み、前記分離器が、液／液分離器または液／気分離器である、態様2または態様3のシステム。

【0185】

態様5. 前記複数のフロー構成要素が複数のフローコネクタを含み、各フローコネクタは、選択的に、前記化学反応を行うため前記流体流路の一部を形成すること、または前記前記流体流路を形成するフローコネクタから外れるようにして前記フローコネクタが前記流体流路と流体通流ではないように構成される、先行の態様のいずれか1つのシステム。

【0186】

10

20

30

40

50

態様 6 . 前記少なくとも 1 つの調節器モジュールが逆止弁、ティー型フィルタ、流れ調節器、圧力感知モジュール、圧力リリーフバルブ、圧力調節器、チューブアダプタ、バルブ、ポンプ、フローストリームセレクタ、制御弁モジュール、温度監視モジュール、温度制御モジュール、ヒーター、またはクーラーを含む、先行の態様のいずれか 1 つのシステム。

【 0 1 8 7 】

態様 7 . 前記分析装置が UV - VIS 分光計、近赤外 (NIR) 分光計、ラマン分光計、フーリエ変換赤外線 (FT - IR) 分光計、核磁気共鳴 (NMR) 分光計、または質量分析計 (MS) を含む、先行の態様のいずれか 1 つのシステム。

【 0 1 8 8 】

態様 8 . 前記流体流路が液体流路である、先行の態様のいずれか 1 つのシステム。

【 0 1 8 9 】

態様 9 . モジュール式化学反応システムであって、基板及び前記基板内に配置された複数のフロー構成要素を有する基板層であって、前記基板が外面を有する前記基板層と；前記複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で前記基板の前記外面に選択的に取り付けられる複数のフローモジュールを有する表面実装層であって、前記複数のフローモジュールの各々のフローモジュールがそれぞれのインターフェイスで前記複数のフロー構成要素の少なくとも 1 つのフロー構成要素との流体連通で配置される前記表面実装層と；前記複数のフローモジュールのフローモジュールと前記複数のフロー構成要素のフロー構成要素との間の各インターフェイスに流体緊密シールを確立するように構成された複数のシール要素であって、前記複数のフローモジュールと前記複数のフロー構成要素は、化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うための流体流路を確立するために協働し、前記複数のフローモジュールの少なくとも 1 つのフローモジュールが反応器または分離器である、前記複数のシール要素とを含む、前記モジュール式化学反応システム。

【 0 1 9 0 】

態様 10 . 前記基板の前記外面に選択的に取り付けられた少なくとも 1 つの調節器モジュールをさらに含み、前記少なくとも 1 つの調節器モジュールの各調節器モジュールが前記化学反応の 1 つ以上の所望の状態を達成、維持、及び / または修正するように構成される、態様 9 のモジュール式化学反応システム。

【 0 1 9 1 】

態様 11 . 少なくとも 1 つの分析装置をさらに含み、前記少なくとも 1 つの分析装置の各分析装置が前記流体流路と作動的な連通に位置し、前記化学反応が起こると前記化学反応の少なくとも 1 つの特性を示す少なくとも 1 つの出力を生成するように構成される、態様 10 のモジュール式化学反応システム。

【 0 1 9 2 】

態様 12 . 前記複数のフローモジュールの第 1 のフローモジュールが、前記分析装置と作動的な連通に位置するよう構成された分析出口を画定する、態様 11 のモジュール式化学反応システム。

【 0 1 9 3 】

態様 13 . 前記第 1 のフローモジュールが前記複数のフローモジュールの少なくとも 1 つの他のフローモジュールの上流に位置する、態様 12 のモジュール式化学反応システム。

【 0 1 9 4 】

態様 14 . 前記少なくとも 1 つの分析装置と前記複数のフローモジュールの少なくとも一部に通信可能に結合された処理回路をさらに含み、前記処理回路が少なくとも 1 つの分析装置から前記少なくとも 1 つの出力を受け取り、前記少なくとも 1 つの出力を使用して、前記複数のフローモジュールの少なくとも 1 つのフローモジュールの動作を調整して化学反応を最適化するように構成される、態様 11 または態様 12 のモジュール式化学反応システム。

【 0 1 9 5 】

態様 15 . 前記基板層の下に少なくとも 1 つのマニホールド本体を含むマニホールド層をさ

10

20

30

40

50

らに含み、前記複数のフローコネクタが前記基板層内に配置される第1の複数のフローコネクタと、前記マニホールド層内に配置される第2の複数のフローコネクタとを含む、態様9～14のいずれか1つのモジュール式化学反応システム。

【0196】

態様16. 前記複数のフローコネクタの各フローコネクタが約0.04インチから約0.08インチの範囲の内径を有する、態様9～15のいずれか1つのモジュール式化学反応システム。

【0197】

態様17. 反応器または分離器である前記少なくとも1つのフローモジュールが流体入口部と流体出口部を有し、前記少なくとも1つのフローモジュールの前記流体入口部と前記流体出口部の少なくとも1つが前記複数のフローコネクタの隣接するフローコネクタと一緒にした内径を共有する、態様請求項9～16のいずれか1つのモジュール式化学反応システム。

10

【0198】

態様18. 前記流体流路が液体流路であり、前記複数のシール要素が、前記複数のフローモジュールのフローモジュールと前記複数のフロー構成要素のフロー構成要素との間の各インターフェイスに液体緊密シールを確立するように構成される、態様9～17のいずれか1つのモジュール式化学反応システム。

【0199】

態様19. 前記複数のフローモジュールの少なくとも1つのフローモジュールが反応器を含む、態様9～18のいずれか1つのモジュール式化学反応システム。

20

【0200】

態様20. 前記反応器が加熱管型反応器である、態様19のモジュール式化学反応システム。

【0201】

態様21. 前記複数のフローモジュールの少なくとも1つのフローモジュールが分離器を含む、態様9～20のいずれか1つのモジュール式化学反応システム。

【0202】

態様22. 前記分離器が液液分離器である、態様21のモジュール式化学反応システム。

【0203】

態様23. 前記分離器が膜ベースの液液分離器である、態様22のモジュール式化学反応システム。

30

【0204】

態様24. 前記分離器が重力ベースの液液分離器である、請求項22に記載のモジュール式化学反応システム。

【0205】

態様25. 前記分離器が気液分離器である、態様21のモジュール式化学反応システム。

【0206】

態様26. 前記分離器が重力ベースの気液分離器である、態様25のモジュール式化学反応システム。

40

【0207】

態様27. 前記複数のフローモジュールの第1のフローモジュールと流体連通に配置される少なくとも1つのセンサであって、前記少なくとも1つのセンサの各々が、前記第1のフローモジュール内の液体の少なくとも1つの特性を示す出力を生成するように構成される前記センサと、前記少なくとも1つのセンサに通信可能に結合される処理回路とをさらに含む、態様9～26のいずれか1つのモジュール式化学反応システム。

【0208】

態様28. 内部チャンバ、及び前記内部チャンバと流体連通する入口と出口を画定する本体を含み、前記本体が、前記本体の前記入口と出口、及び前記基板層内で少なくとも部分的に画定される流体流路のそれぞれの部分との間で流体連通を各々確立する基板層の上

50

面に選択的に取り付け可能である、反応器。

【 0 2 0 9 】

態様 29. 内部チャンバ、及び前記内部チャンバと流体連通する入口と出口を画定する本体を含み、前記本体が、前記本体の前記入口と出口、及び前記基板層内で少なくとも部分的に画定される液体流路のそれぞれの部分との間で流体連通を各々確立する基板層の上面に選択的に取り付け可能である、分離器。

【 0 2 1 0 】

態様 30. 内部チャンバ、及び前記内部チャンバと流体連通する分析出口を画定する本体を含み、前記本体が、前記本体の前記第1の入口と前記第1の出口、及び前記基板層内で少なくとも画定される液体流路のそれぞれの部分との間で流体連通を各々確立する基板層の上面に選択的に取り付け可能であり、前記本体の前記分析出口が分析装置と流体連通する配置で構成される、分析フローセル。

10

【 0 2 1 1 】

態様 31. 請求項 1 ~ 8 のいずれか一項のシステムの前記液体流路に少なくとも 1 つの液体試薬を導入すること、及び前記少なくとも 1 つの液体試薬を用いて化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うことを含む方法。

【 0 2 1 2 】

態様 32. 前記少なくとも 1 つの処理モジュールが複数の処理モジュールを含み、前記化学反応が、複数の連続ステップを含むマルチステップ化学合成であり、前記複数の連続ステップの各ステップは、それぞれの処理モジュール内の試薬の流れに対応している、態様 31 の方法。

20

【 0 2 1 3 】

態様 33. 追加の処理モジュールを前記基板の前記外面に取り付けることであって、前記追加の処理モジュールは、反応器または分離器である前記取り付けること、前記追加の処理モジュールと前記液体流路との間に流体連通を確立すること、及び前記追加の処理モジュールを含む修正された液体流路を用いて第 2 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを実行することをさらに含む、態様 31 または態様 32 の方法。

【 0 2 1 4 】

態様 34. 前記処理回路を使用して、前記少なくとも 1 つの分析装置から前記少なくとも 1 つの出力を受け取ること、及び前記処理回路を使用して、前記少なくとも 1 つの処理モジュールと前記少なくとも 1 つの調節器モジュールの動作を調整し、前記化学反応を最適化することをさらに含む、態様 31 ~ 33 のいずれかの方法。

30

【 0 2 1 5 】

態様 35. 少なくとも 1 つの液体試薬を、態様 9 ~ 30 のいずれか 1 つのシステムの前記液体流路に導入すること、及び前記少なくとも 1 つの液体試薬を用いて化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うことを含む方法。

【 0 2 1 6 】

態様 36. 前記化学反応が、複数の連続ステップを含むマルチステップ化学合成であり、前記複数の連続ステップの各ステップが前記複数のフローモジュールの少なくとも 1 つのフローモジュール内の試薬の流れに対応する、態様 36 の方法。

40

【 0 2 1 7 】

態様 37. 前記基板層から前記複数のフローモジュールの任意のフローモジュールを切断することなく、または前記複数のフローモジュールに対する前記複数のフローコネクタの任意のフローコネクタの位置を調整することなく、前記液体流路を修正することをさらに含む、態様 35 または態様 36 の方法。

【 0 2 1 8 】

態様 38. 前記複数のフローモジュールの少なくとも 1 つのフローモジュールは、前記フローバルブを通り、異なる流れの特性を生成するように構成された少なくとも第 1 及び第 2 の流れ位置の間で選択的に調整可能なフローバルブを含み、前記液体流路を修正することは、少なくとも前記第 1 及び第 2 の流れ位置の周囲及び間で前記フローバルブを選択

50

的に移動することを含む、態様 3 7 の方法。

【 0 2 1 9 】

態様 3 9 . 前記複数のフロー モジュールの追加のフロー モジュールを前記基板層の前記外面に取り付けることであって、前記追加のフロー モジュールは、反応器または分離器である前記取り付けること、及び前記追加のフロー モジュールと前記液体流路との間に流体連通を確立することをさらに含む、態様 3 5 ~ 3 8 のいずれか 1 つの方法。

【 0 2 2 0 】

態様 4 0 . モジュール式化学反応システムであって、基板及び前記基板内に配置された複数のフロー構成要素を有する基板層であって、前記基板が外面を有する前記基板層と；前記複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で前記基板の前記外面に選択的に取り付けられる複数のモジュールであって、前記複数のモジュールが前記複数のフロー構成要素と協働して、第 1 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うための第 1 の流体流路を形成する第 1 の構成を生成し、前記複数のモジュールが、前記第 1 の化学反応の少なくとも 1 つの状態を示す少なくとも 1 つの出力を生成するように構成される少なくとも 1 つの監視モジュールを含む前記複数のモジュールと；少なくとも 1 つの分析装置であって、各々が前記複数のモジュールの少なくとも 1 つのモジュールを通る前記流体流路と作動的に連通するように位置し、前記化学反応が起こると前記化学反応の少なくとも 1 つの特性を示す少なくとも 1 つの出力を生成するように構成される前記少なくとも 1 つの分析装置と；前記少なくとも 1 つの監視モジュールと前記少なくとも 1 つの分析装置に通信可能に結合される処理回路であって、前記化学反応が起こると前記少なくとも 1 つの監視モジュールと前記少なくとも 1 つの分析装置から前記出力を受け取り前記化学反応を監視するよう構成される前記処理回路とを含み、前記複数のモジュール及び前記基板層内の前記フロー構成要素は、最短の切り替え期間内に第 2 の構成に選択的に再構成して第 2 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うための第 2 の流体流路を生成する前記モジュール式化学反応システム。

【 0 2 2 1 】

態様 4 1 . 前記処理回路が前記基板の前記外面に選択的に取り付け可能な少なくとも 1 つの制御モジュールを備える、態様 4 0 のモジュール式化学反応システム。

【 0 2 2 2 】

態様 4 2 . 前記複数のモジュールが、前記化学反応のステップの位置に対応する少なくとも 1 つの処理モジュールを含み、前記複数の監視モジュールが、少なくとも 1 つの調節器モジュールを含み、各調節器モジュールが、前記流体流路と流体連通または熱連通で配置され、前記化学反応の 1 つ以上の所望の状態を達成、維持、及び / または測定するよう構成されている、態様 4 0 のモジュール式化学反応システム。

【 0 2 2 3 】

態様 4 3 . 前記処理回路が前記少なくとも 1 つの監視モジュールと前記少なくとも 1 つの分析装置からの前記出力を使用して、前記少なくとも 1 つの処理モジュールと前記少なくとも 1 つの調節器モジュールの動作を調整し、前記化学反応を最適化するよう構成されている、態様 4 2 のモジュール式化学反応システム。

【 0 2 2 4 】

態様 4 4 . 前記少なくとも 1 つの処理モジュールが反応器または分離器を含む、態様 4 2 または態様 4 3 のシステム。

【 0 2 2 5 】

態様 4 5 . 前記少なくとも 1 つの処理モジュールが反応器を含み、前記反応器が加熱管型反応器または充填床反応器である、態様 4 4 のシステム。

【 0 2 2 6 】

態様 4 6 . 前記少なくとも 1 つの処理モジュールが分離器を含み、前記分離器は、液 / 液分離器または液 / 気分離器である、請求項態様 4 4 のシステム。

【 0 2 2 7 】

態様 4 7 . 前記複数のフロー構成要素が、複数のフローコネクタを含み、各フローコネ

10

20

30

40

50

クタが選択的に、前記化学反応を行うための前記流体流路の一部を形成するように；または前記フローコネクタが前記流体流路と流体連通しないよう前記流体流路を形成する前記フローコネクタから外れるように構成される、態様 40～46 のいずれか 1 つのシステム。

【0228】

態様 48 . 前記少なくとも 1 つの調節器モジュールが複数の調節器モジュールを含み、前記複数のモジュールの第 1 及び第 2 の構成と前記複数のフロー構成要素がそれぞれ調節器モジュールの第 1 及び第 2 の配置を含み、前記調節器モジュールの第 1 及び第 2 の配置が互いに異なり、逆止弁、ティー型フィルタ、フロー調節器、圧力検知モジュール、圧力リリーフバルブ、圧力調節器、チューブアダプタ、バルブ、ポンプ、制御弁モジュール、温度監視モジュール、温度制御モジュール、ヒーター、またはクーラーの少なくとも 5 つを含む、態様 42 または態様 43 のシステム。

10

【0229】

態様 49 . 前記少なくとも 1 つの分析装置が複数の分析装置を備え、前記複数の分析装置の第 1 の構成は、前記第 1 の流体流路と作動的に通信し、前記複数のモジュール及び前記基板層内の前記フロー構成要素は、前記複数の分析装置の第 2 の構成と前記第 2 の流体流路との間の作動的な通信を確立するための選択的な再構成のために構成され、前記複数の分析装置の前記第 1 及び第 2 の構成が、UV-VIS 分光計、近赤外 (NIR) 分光計、ラマン分光計、フーリエ変換赤外線 (FT-IR) 分光計、核磁気共鳴 (NMR) 分光計、または質量分析計 (MS) の少なくとも 2 つを含む、態様 42 または態様 43 のシステム。

20

【0230】

態様 50 . 前記流体流路が液体流路である、態様 40～49 のいずれか 1 つのシステム。

【0231】

態様 51 . 態様 40～50 のいずれか 1 つの前記システムの前記流体流路に少なくとも 1 つの試薬を導入すること、及び前記少なくとも 1 つの試薬を用いて化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うことを含む方法。

【0232】

態様 52 . 前記少なくとも 1 つのモジュールが複数の処理モジュールを含み、前記化学反応が、複数の連続ステップを含むマルチステップ化学合成であり、前記複数の連続ステップの各ステップは、それぞれの処理モジュール内の試薬の流れに対応している、態様 51 の方法。

30

【0233】

態様 53 . 追加の処理モジュールを前記基板の前記外面に取り付けることであって、前記追加の処理モジュールは、反応器または分離器である前記取り付けること、前記追加の処理モジュールと前記流体流路との間に流体連通を確立すること、及び前記追加の処理モジュールを含む修正された流体流路を用いて第 2 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを実行することをさらに含む、態様 52 の方法。

【0234】

態様 54 . 前記処理回路を使用して、前記少なくとも 1 つの監視モジュール及び少なくとも 1 つの分析装置から前記出力を受け取ること；及び前記処理回路を使用して、前記化学反応を最適化するために、前記少なくとも 1 つの処理モジュールの動作を調整することをさらに含む、態様 52 の方法。

40

【0235】

態様 55 . モジュール式化学反応システムであって、基板及び前記基板内に配置された複数のフロー構成要素を有する基板層であって、前記基板が外面を有する前記基板層と；前記複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で前記基板の前記外面に選択的に取り付けられる複数のモジュールであって、前記複数のモジュールの少なくとも一部が前記複数のフロー構成要素の少なくとも一部と協働して、第 1 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うための第 1 の流体流路を生成し、前記複数のモジュールが、前記第 1 の化学反応の少なくとも 1 つの状態を示す少なくとも 1 つの出力を生成するように構成される少な

50

くとも 1 つの監視モジュールを含む前記複数のモジュールと ; 少なくとも 1 つの分析装置であって、各々が前記複数のモジュールの少なくとも 1 つのモジュールを通る前記流体流路と作動的に連通するように位置し、前記化学反応が起こると前記化学反応の少なくとも 1 つの特性を示す少なくとも 1 つの出力を生成するように構成される前記少なくとも 1 つの分析装置と ; 及び前記少なくとも 1 つの監視モジュールと前記少なくとも 1 つの分析装置に通信可能に結合される処理回路であって、前記化学反応が起こると前記少なくとも 1 つの監視モジュールと前記少なくとも 1 つの分析装置から前記出力を受け取り前記化学反応を監視するように構成される前記処理回路を含み、前記複数のモジュール及び前記基板層内の前記フロー構成要素は、最短の切り替え期間内に選択的に再構成して第 2 の化学反応の少なくとも 1 つのステップを行うための第 2 の流体流路を生成するよう構成され、前記第 2 の流体流路が第 1 の流体流路とは異なる、前記モジュール式化学反応システム。

【 0 2 3 6 】

態様 5 6 . 前記処理回路が、前記基板の前記外面に選択的に取り付け可能な少なくとも 1 つの制御モジュールを備える、態様 5 5 のモジュール式化学反応システム。

【 0 2 3 7 】

態様 5 7 . 前記複数のモジュールが、前記化学反応のステップの位置に対応する少なくとも 1 つの処理モジュールを含み、前記複数の監視モジュールが、少なくとも 1 つの調節器モジュールを含み、各調節器モジュールが、前記流体流路と流体連通または熱連通で配置され、前記化学反応の 1 つ以上の所望の状態を達成、維持、及び / または測定するよう構成されている、態様 5 5 または態様 5 6 のモジュール式化学反応システム。

【 0 2 3 8 】

態様 5 8 . 前記処理回路が前記少なくとも 1 つの監視モジュールと前記少なくとも 1 つの分析装置からの前記出力を使用して、前記少なくとも 1 つの処理モジュールと前記少なくとも 1 つの調節器モジュールの動作を調整し、前記化学反応を最適化するよう構成されている、態様 5 7 のモジュール式化学反応システム。

【 0 2 3 9 】

態様 5 9 . 前記少なくとも 1 つの処理モジュールが反応器または分離器を含む、態様 5 7 または態様 5 8 のシステム。

【 0 2 4 0 】

態様 6 0 . 前記少なくとも 1 つの処理モジュールが反応器を含み、前記反応器が、加熱管型反応器または充填床反応器である、態様 5 9 のシステム。

【 0 2 4 1 】

態様 6 1 . 前記少なくとも 1 つの処理モジュールが分離器を含み、前記分離器は、液 / 液分離器または液 / 気分離器である、態様 5 9 のシステム。

【 0 2 4 2 】

態様 6 2 . 前記複数のフロー構成要素が、複数のフローコネクタを含み、各フローコネクタが選択的に、前記化学反応を行うための前記流体流路の一部を形成するよう ; またはフローコネクタが前記流体流路と流体連通しないよう前記流体流路を形成する前記フローコネクタから外れるよう構成される、態様 5 5 ~ 6 1 のいずれか 1 つのシステム。

【 0 2 4 3 】

態様 6 3 . 前記少なくとも 1 つの調節器モジュールが複数の調節器モジュールを含み、前記第 1 及び第 2 の流体流路は、調節器モジュールのそれぞれ第 1 及び第 2 の配置によって少なくとも部分的に画定され、調節器モジュールの前記第 1 及び第 2 の配置は互いに異なり、逆止弁、ティー型フィルタ、フロー調節器、圧力検知モジュール、圧力リリーフバルブ、圧力調節器、チューブアダプタ、バルブ、ポンプ、制御弁モジュール、温度監視モジュール、温度制御モジュール、ヒーター、またはクーラーの少なくとも 5 つを含む、態様 5 7 または態様 5 8 のシステム。

【 0 2 4 4 】

態様 6 4 . 前記少なくとも 1 つの分析装置が複数の分析装置を備え、前記複数の分析装置の第 1 の構成は、前記第 1 の流体流路と作動的に通信し、前記複数のモジュール及び前

記基板層内の前記フロー構成要素は、前記複数の分析装置の第2の構成と前記第2の流体流路との間の作動的な通信を確立するための選択的な再構成のために構成され、前記複数の分析装置の前記第1及び第2の構成が、UV-VIS分光計、近赤外(NIR)分光計、ラマン分光計、フーリエ変換赤外線(FT-IR)分光計、核磁気共鳴(NMR)分光計、または質量分析計(MS)の少なくとも2つを含む、態様57または態様58のシステム。

【0245】

態様65. 前記流体流路が液体流路である、態様55~64のいずれか1つのシステム。

【0246】

態様66. 前記複数のモジュール及び前記複数のフローコネクタが、前記基板に対する前記複数のモジュールと前記複数のフローコネクタの位置を変化させることなく前記第2の流体流路への前記第1の流体流路の修正を可能にするように構成され、前記第2の流体流路は、前記第1の流体流路の一部を画定しない少なくとも1つのモジュールを含む、態様55~65のいずれか1つのシステム。

10

【0247】

態様67. 態様55~66のいずれか1つのシステムの前記第1の流体流路に少なくとも1つの試薬を導入すること、及び前記少なくとも1つの試薬を用いて化学反応の少なくとも1つのステップを行うことを含む、方法。

【0248】

態様68. 前記複数のモジュール及び前記複数のフロー構成要素を使用して、前記第1の流体流路を修正すること；及び前記修正された流体流路を使用して、第2の化学反応の少なくとも1つのステップを実行すること、をさらに含み、前記複数のモジュール及び前記基板層内の前記フロー構成要素は、最短の切り替え期間内に前記修正された流体流路を生成するように選択的に再配置される、態様67の方法。

20

【0249】

態様69. 前記複数のモジュール及び前記基板層内の前記フロー構成要素の位置は、前記基板に対して変更されず、前記修正された流体流路は、前記第1の流体流路の一部を画定しなかった少なくとも1つのモジュールを含む、態様68の方法。

【0250】

態様70. 前記少なくとも1つの監視モジュールと少なくとも1つの分析装置からの前記出力を受け取るために前記処理回路を使用すること；及び前記処理回路を使用して前記少なくとも1つの処理モジュールの動作を調整し、前記化学反応を最適化することをさらに含む、態様67~69のいずれか1つの方法。

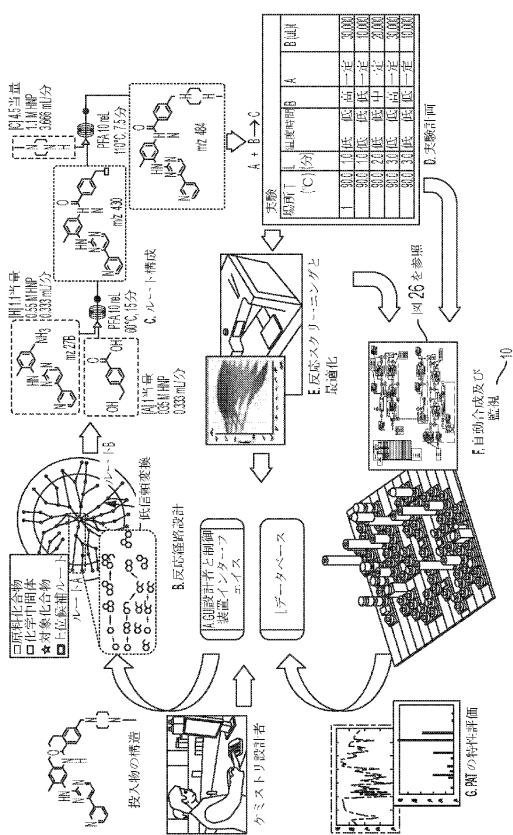
30

【0251】

態様71. モジュール式化学反応システムであって、基板及び前記基板内に配置された複数のフロー構成要素を有する基板層であって、前記基板が外面を有する前記基板層と；前記複数のフロー構成要素に対して上にくる関係で前記基板の前記外面に選択的に取り付けられる複数のモジュールであって、前記複数のモジュールの少なくとも一部が前記複数のフロー構成要素の少なくとも一部と協働して、第1の化学反応の少なくとも1つのステップを行うための第1の流体流路を生成し、前記複数のモジュールが、前記第1の化学反応の少なくとも1つの状態を示す少なくとも1つの出力を生成するように構成される少なくとも1つの監視モジュールを含む前記複数のモジュールと；前記少なくとも1つの監視モジュールに通信可能に結合される処理回路であって、前記化学反応が起こると前記少なくとも1つの監視モジュールから前記出力を受け取り前記化学反応を監視するように構成される前記処理回路を含み、前記複数のモジュール及び前記基板層内の前記フロー構成要素は、最短の切り替え期間内に選択的に再構成して第2の化学反応の少なくとも1つのステップを行うための第2の流体流路を生成するよう構成され、前記第2の流体流路は前記第1の流体流路と異なる、前記モジュール式化学反応システム。

40

【図面】
【図 1】



【図2B】

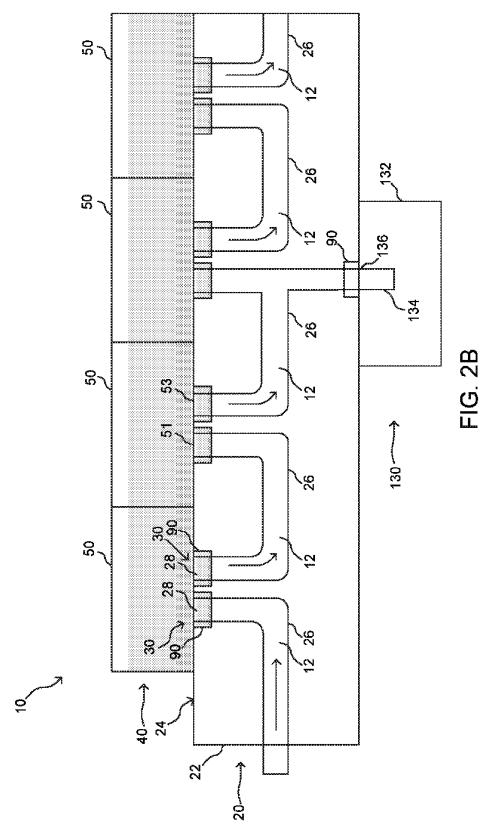


FIG. 2B

【図2A】

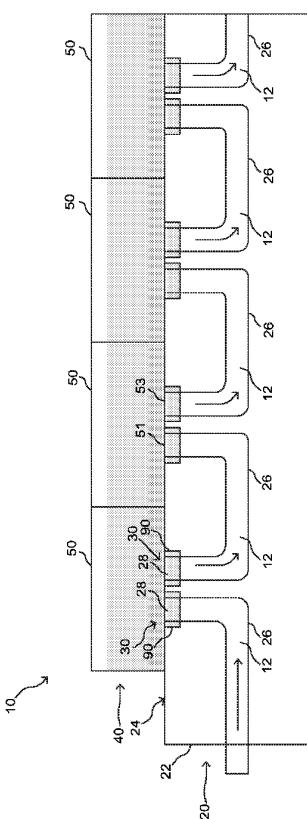


FIG. 2A

【図2C】

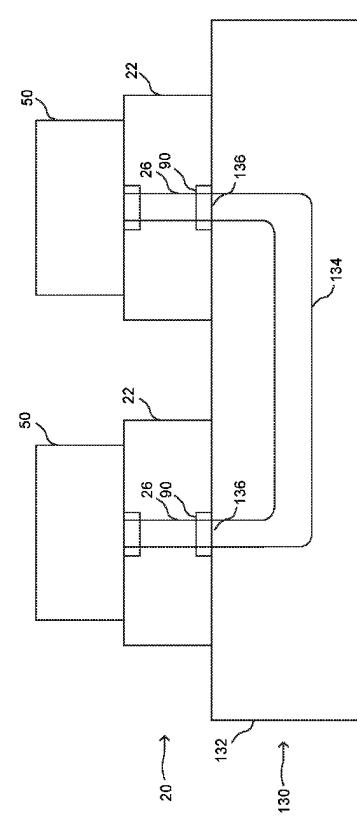
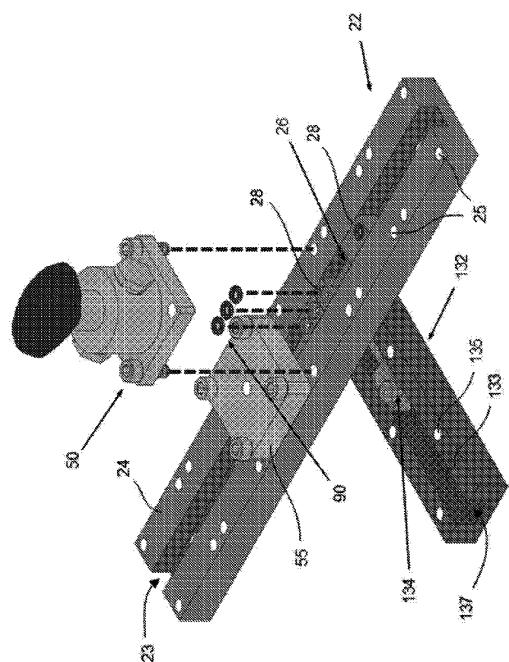
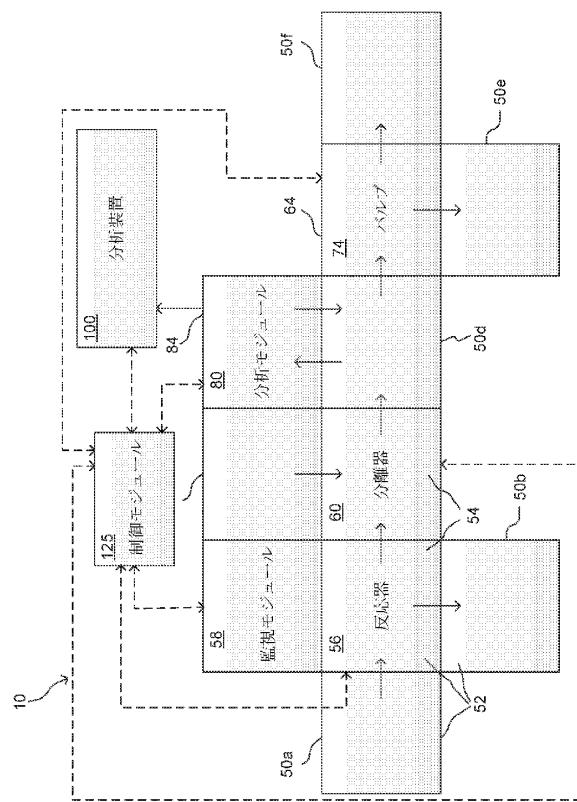


FIG. 2C

【図 2 D】



【図 3 A】



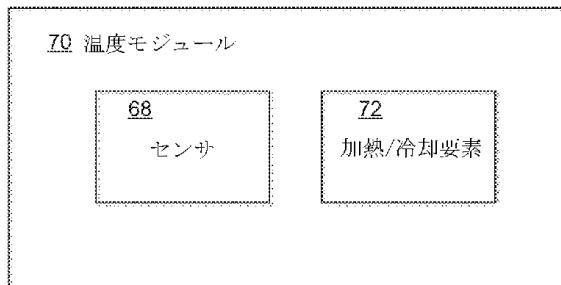
10

20

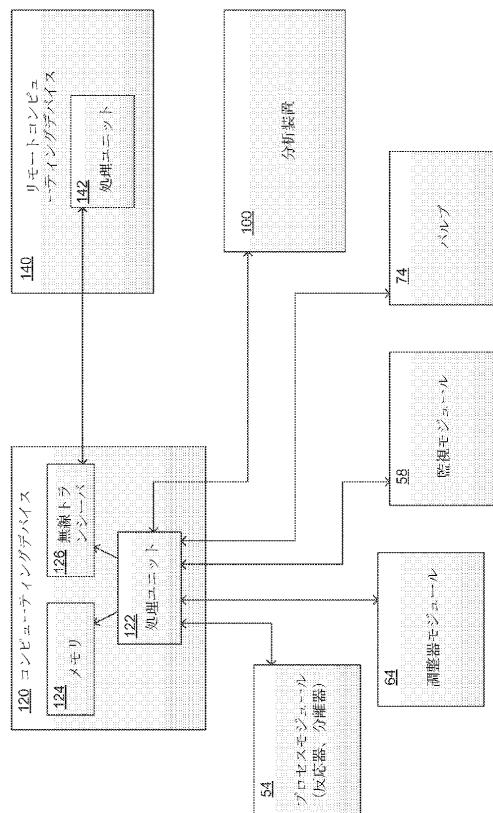
30

40

【図 3 B】

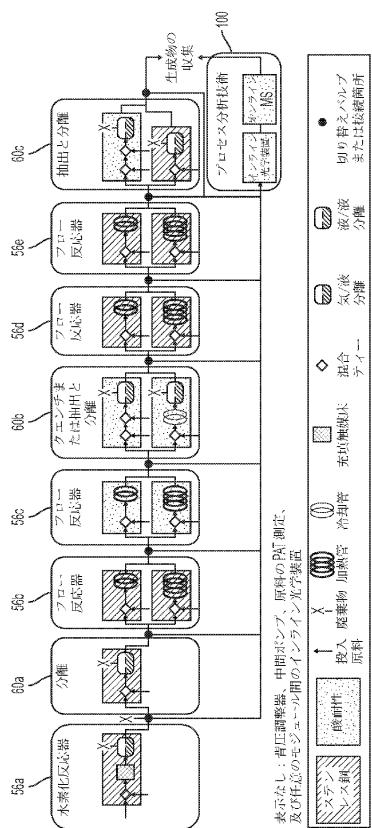


【図 3 C】

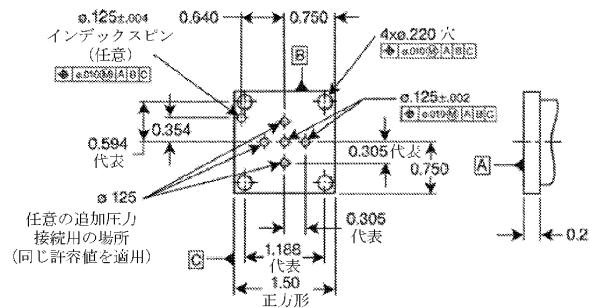


50

【 図 4 】



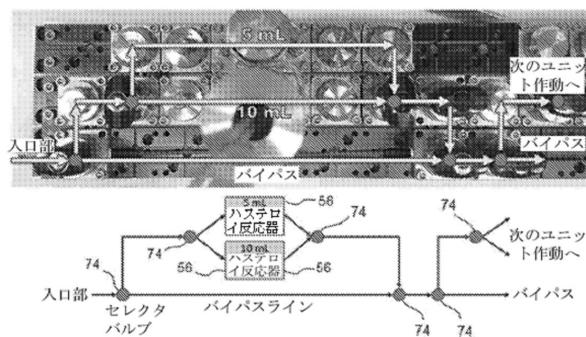
【 四 5 】



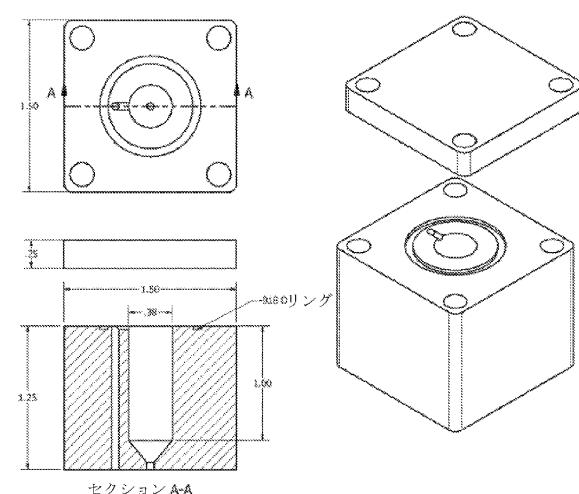
10

20

【 四 6 】



【 図 7 】



30

40

50

【図 8】

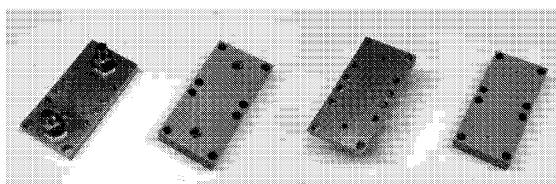


FIG. 8

【図 9】

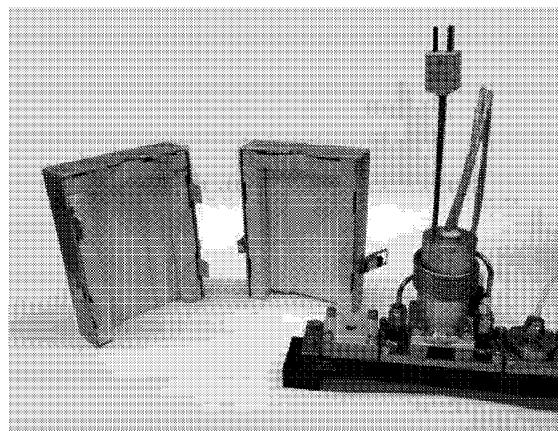


FIG. 9

10

【図 10】

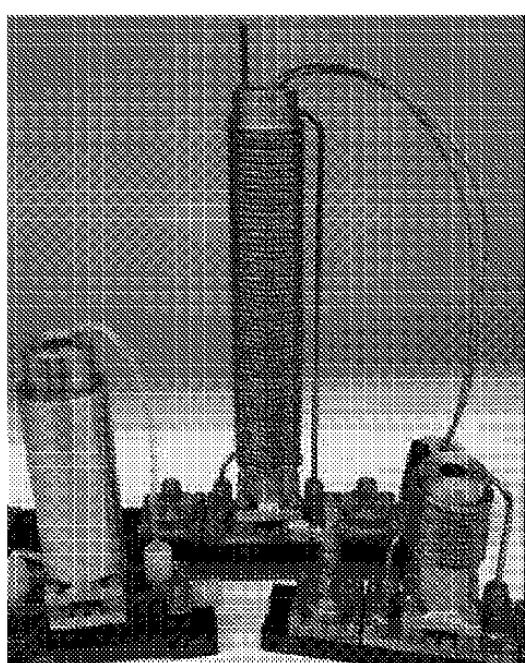
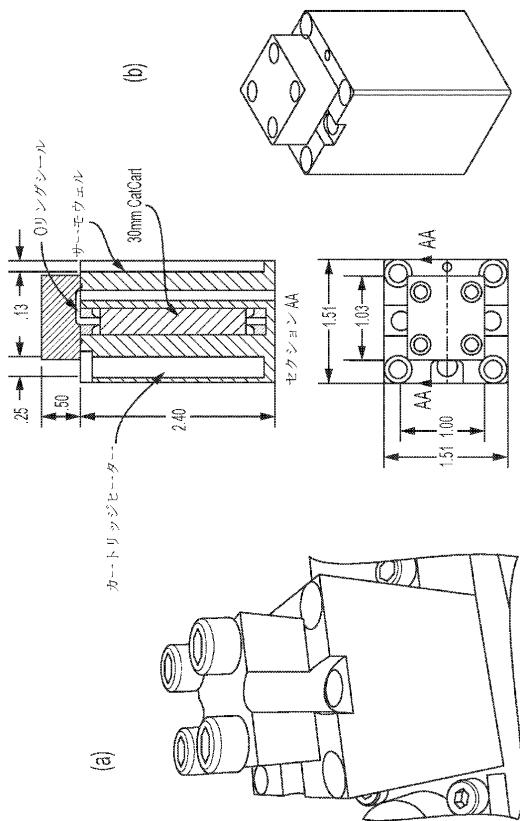


FIG. 10

【図 11】



20

30

40

50

【図 1 2】

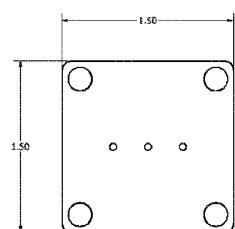
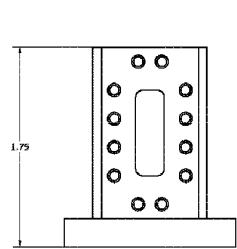
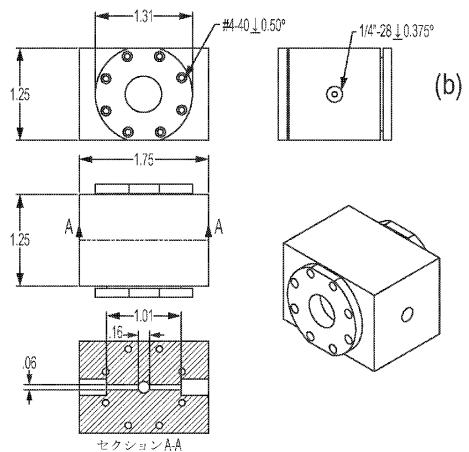
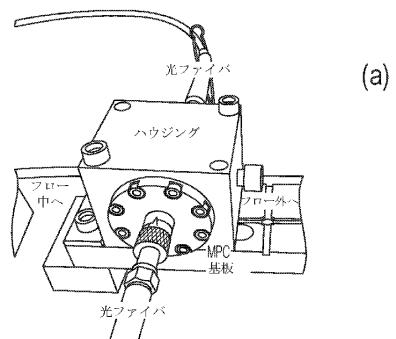


FIG. 12

【図 1 3】



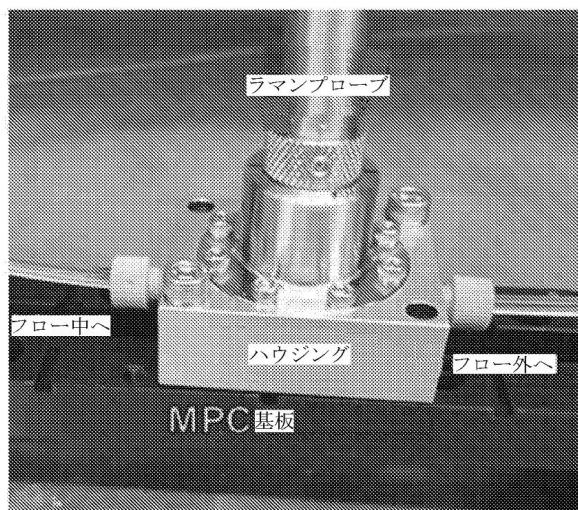
10

20

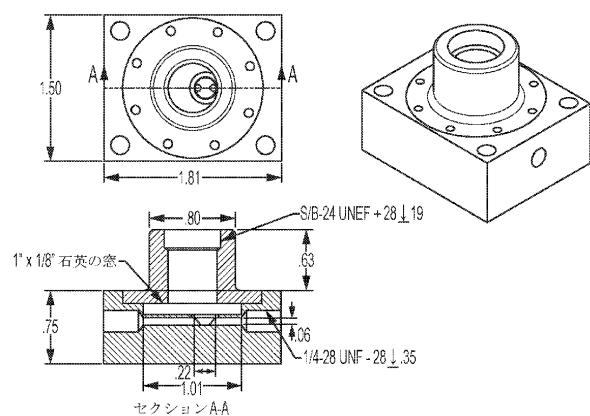
30

40

【図 1 4】

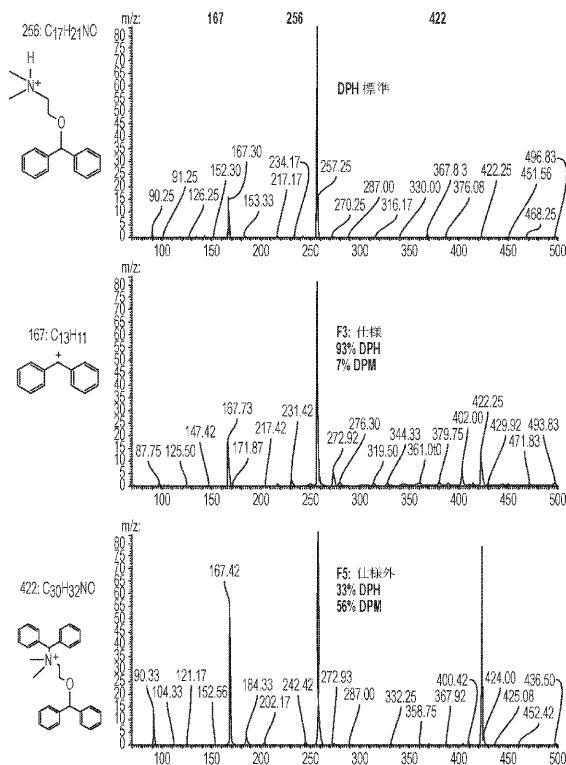


【図 1 5】

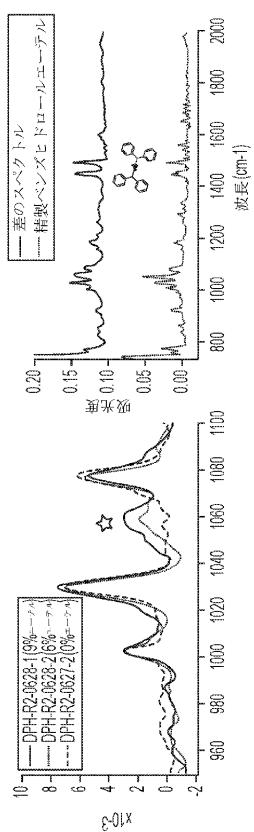


50

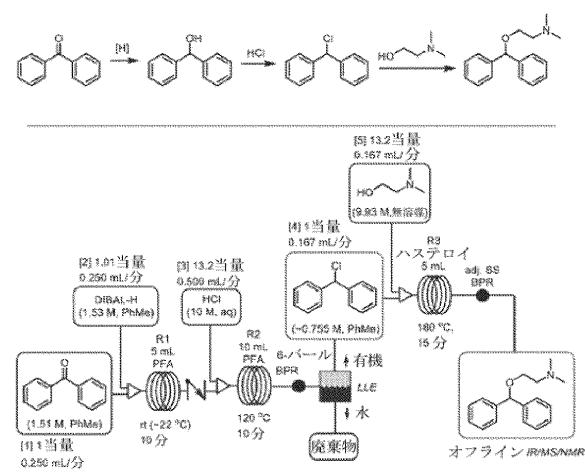
【図16】



【図17】



【図18】



フロー図 主要事項及び頭字語:

♪ ルミキサー N 逆止弁

SPR・背圧調整器

PFA・ペルフルオロアルコキシアルカン
HFE・液液抽出器

【図19】

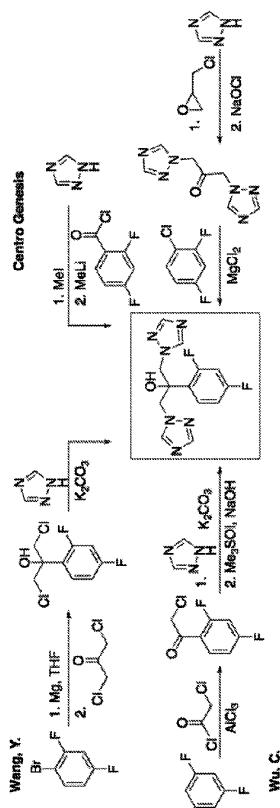
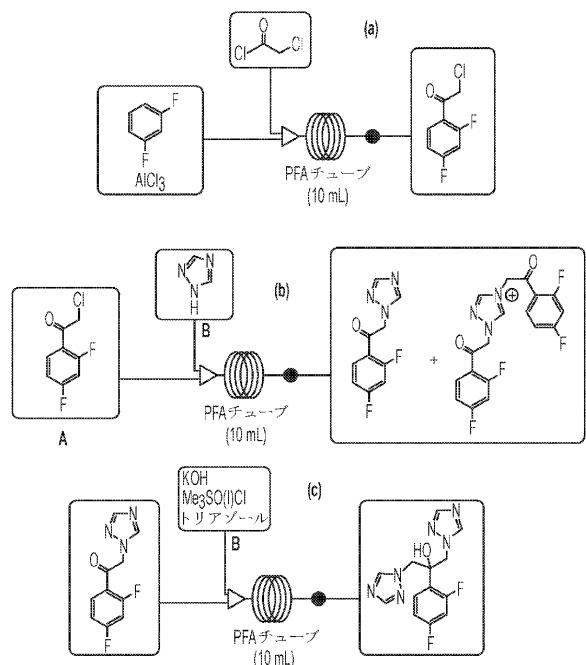
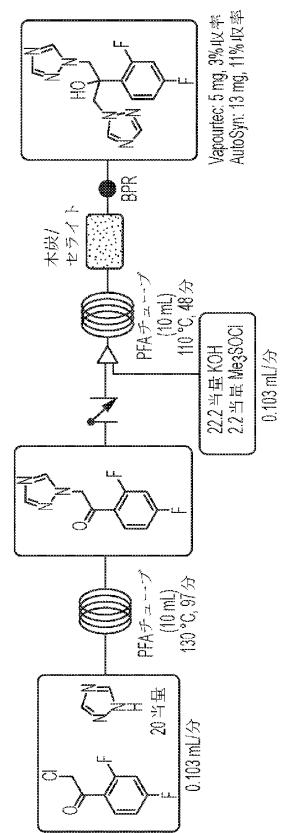


FIG. 19

【図 2 0】



【図 2 1】



10

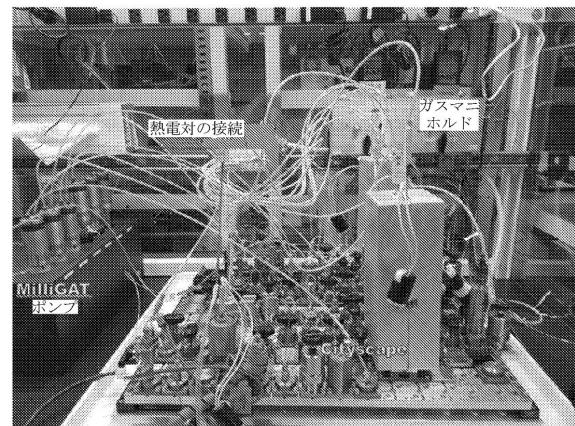
20

30

【図 2 2】



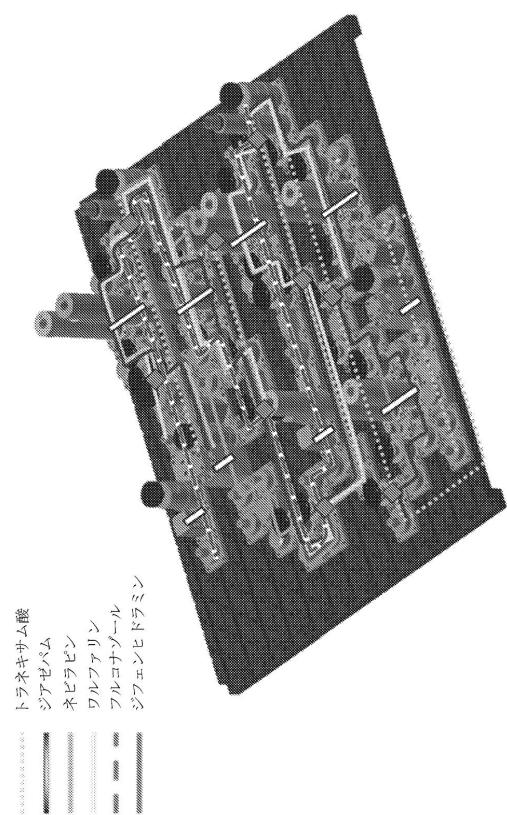
【図 2 3】



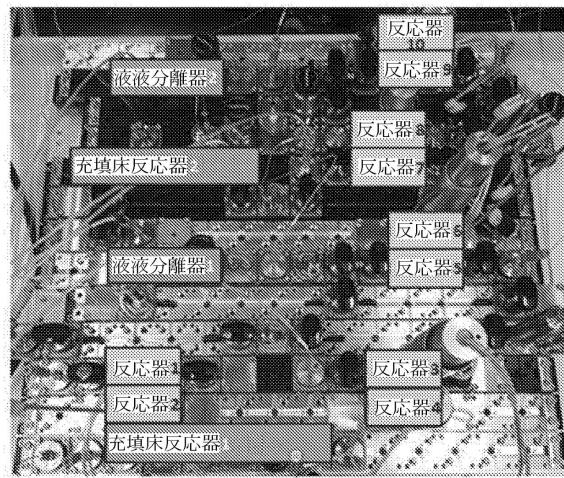
40

50

【図 24】

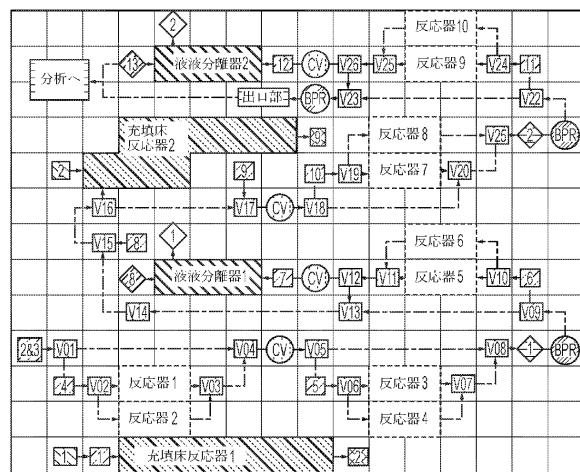


【図 25 A】



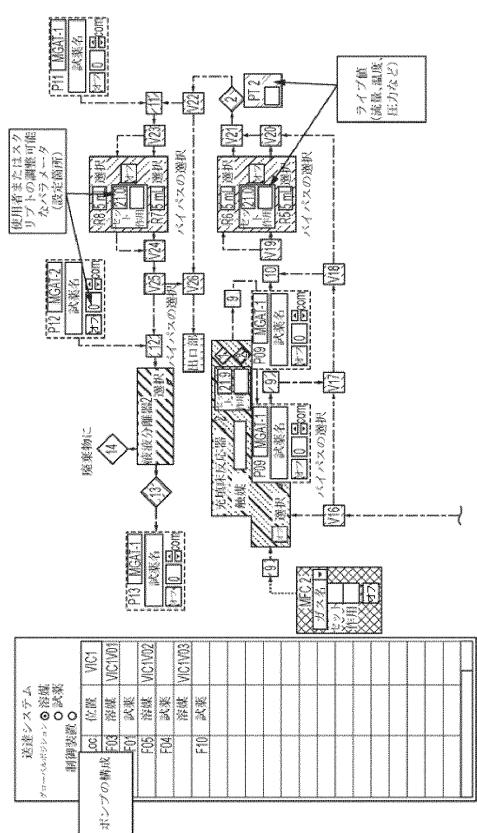
10

【図 25 B】



- | | |
|--------------|---------------|
| # 入口部(ポンプから) | # 出口部(廃棄物へ) |
| # 出口部(ポンプへ) | △ 温度センサ |
| ▽ バルブ(選択箇所) | △ 壓力変換器 |
| □ ガス入口部(水素) | ○ (CV) 逆止弁 |
| △ 出口部(ポンプへ) | ○ (BPR) 運転調整器 |

【図 26-1】

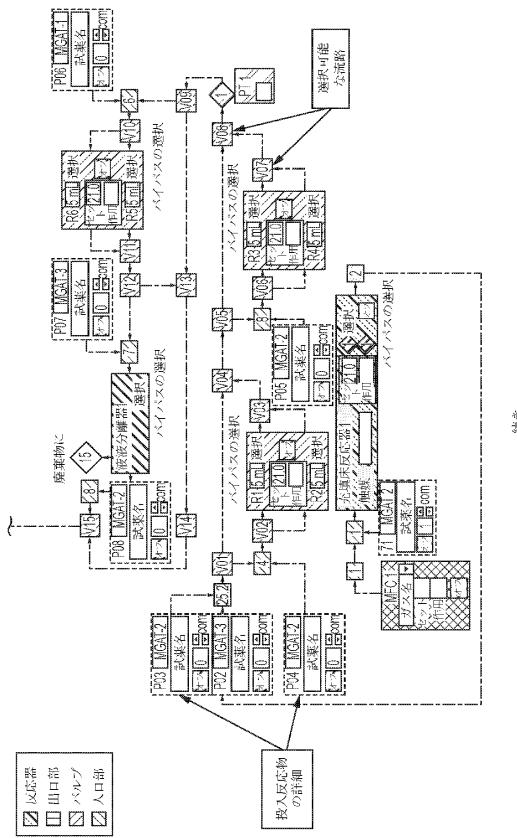


30

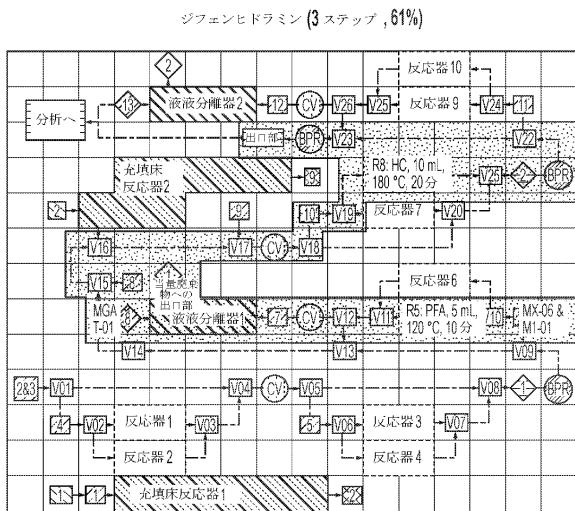
40

50

【図26-2】



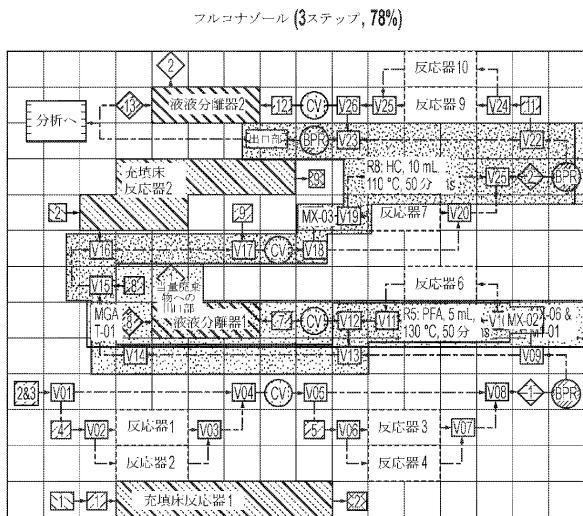
【図27】



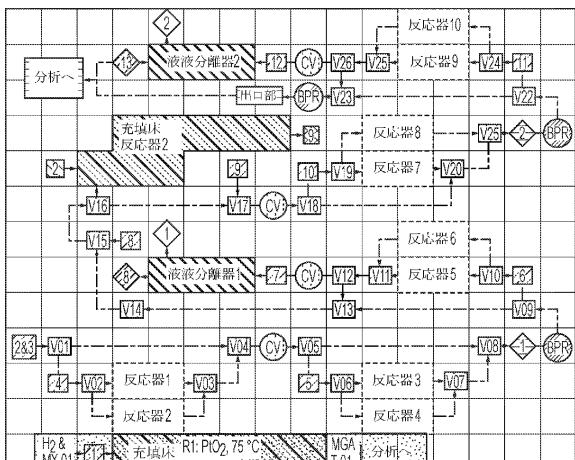
10

20

【図28】



【図29】

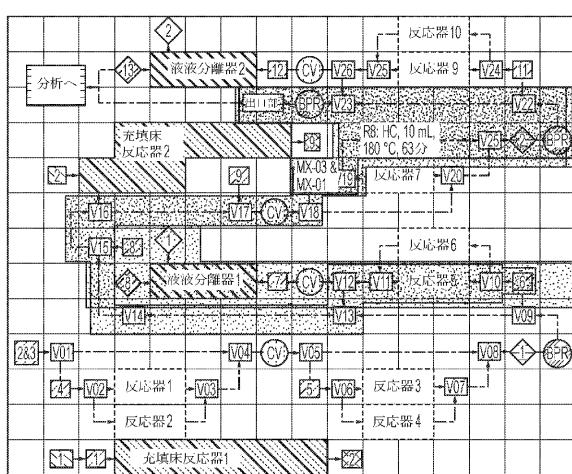


30

40

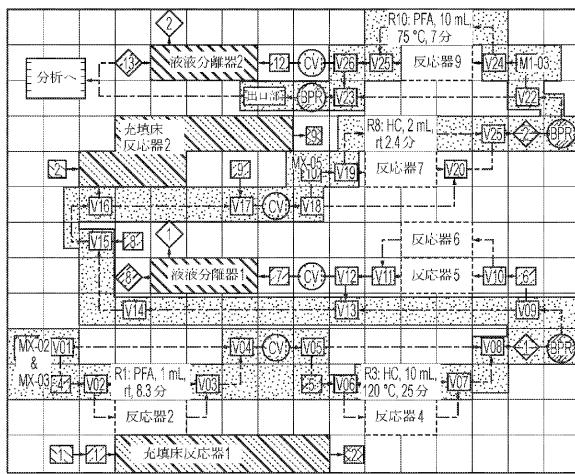
【図 3 0】

ヒドロキシクロロキン(1ステップ, 25%)



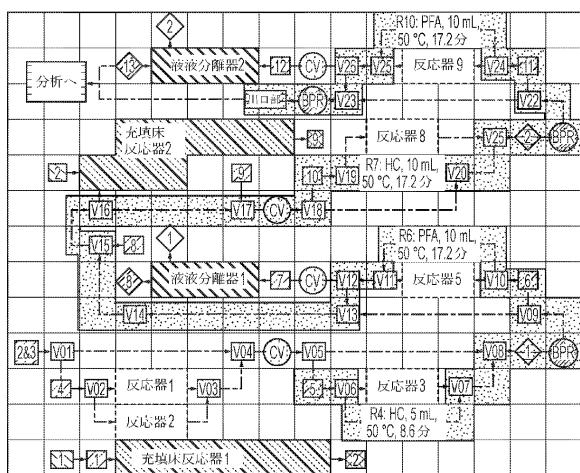
【図 3 1】

ジアゼバム(4ステップ, 65%)

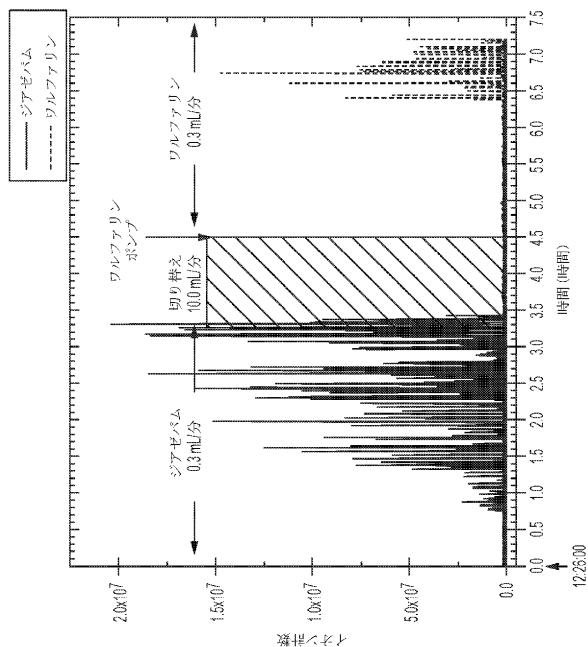


【図 3 2】

(S)-ワルファリン(1ステップ, 52%, 89% ee)



【図 3 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 P	31/10 (2006.01)
A 6 1 P	29/00 (2006.01)
A 6 1 K	31/135 (2006.01)
A 6 1 K	31/4196(2006.01)
	A 6 1 P 31/10
	A 6 1 P 29/00
	A 6 1 K 31/135
	A 6 1 K 31/4196

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100130937

弁理士 山本 泰史

(74)代理人 100171675

弁理士 丹澤 一成

(72)発明者 リム ジン - ピン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025 メンロパーク レイベンスウッド アベニュー 333

(72)発明者 スタウト デイヴィッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025 メンロパーク レイベンスウッド アベニュー 333

(72)発明者 コリンズ ネイサン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025 メンロパーク レイベンスウッド アベニュー 333

(72)発明者 ホワイト ジェイソン ディー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025 メンロパーク レイベンスウッド アベニュー 333

(72)発明者 メレリッチ ジェレミアー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025 メンロパーク レイベンスウッド アベニュー 333

審査官 佐々木 典子

(56)参考文献 特表平10-501167 (JP, A)

特表2005-537916 (JP, A)

国際公開第2016/025803 (WO, A1)

米国特許出願公開第2012/0076692 (US, A1)

米国特許出願公開第2012/0022705 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

B 01 J 10/00 - 12/02、

14/00 - 19/32

C 07 B 31/00 - 61/00、

63/00 - 63/04

C 07 C 1/00 - 409/44

C 07 D 249/00 - 249/24

A 6 1 P 1/00 - 43/00

A 6 1 K 31/00 - 31/327、

31/33 - 33/44

G 01 N 37/00

B 8 1 B 1/00 - 7/04

B 8 1 C 1/00 - 99/00