

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 30.03.07.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 03.10.08 Bulletin 08/40.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SANOFI PASTEUR Société anonyme  
— FR.

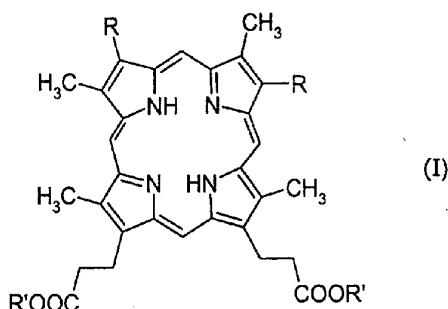
⑦2 Inventeur(s) : MARTIN PIERRE, MULLER MARKUS,  
SPIELVOGEL DIRK, FLUBACHER DIETMAR et BOU-  
DIER ANDREAS.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES DE PORPHYRINE, TELLE QUE LA PROTOPORPHYRINE (IX) ET  
INTERMEDIAIRE DE SYNTHÈSE.

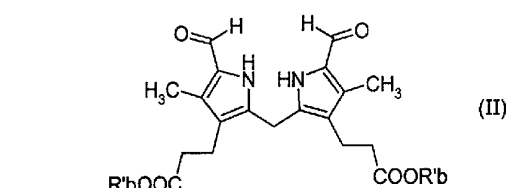
⑤7 La présente invention concerne un procédé de prépa-  
ration d'une porphyrine de formule (I), éventuellement sous  
la forme d'un sel avec un métal alcalin et/ou sous la forme  
d'un complexe métallique:



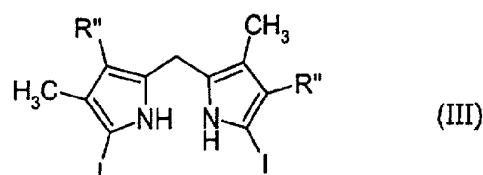
dans laquelle:

- R et R' sont tels que définis à la revendication 1,  
comprenant:

- une étape de condensation, en milieu acide, entre un  
dipyrrométhane de formule (II):



dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour  
(I),  
et un dipyrrométhane de formule (III):

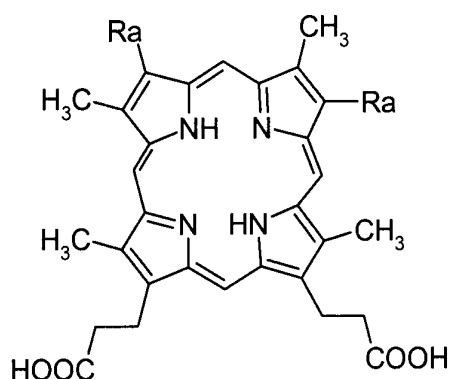


dans laquelle R'' est tel que défini à la revendication 1,  
ainsi que les composés de formule (III).



La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de porphyrine, telle que la protoporphyrine (IX) ainsi que des intermédiaires pour la synthèse de ces composés.

- 5 Certaines porphyrines sont connues et utilisées pour leurs propriétés biologiques ou médicales. A titre d'exemple, on peut citer les porphyrines suivantes de formule :



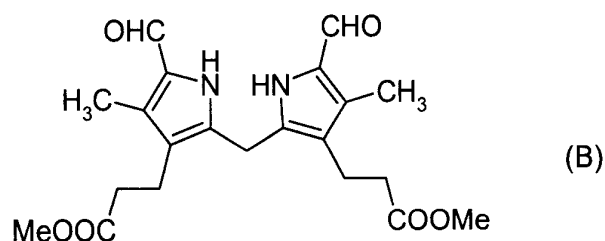
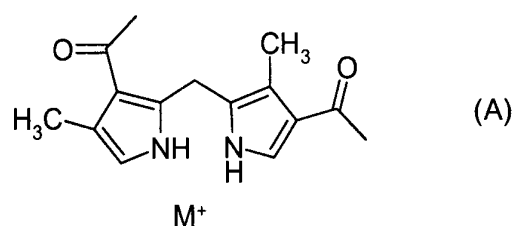
dans laquelle :

- 10 Ra =  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , alors nommée protoporphyrine IX,  
 Ra =  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , alors nommée mesoporphyrine,  
 Ra =  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ , alors nommée hématoporphyrine,  
 Ra = H, alors nommée deutéroporphyrine,  
 Ra =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COORb}$  avec Rb qui représente un atome d'hydrogène ou un  
 15 groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle, alors nommées coproporphyrine  
 III,  
 Ra =  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , alors nommée diacétyldeutéroporphyrine.

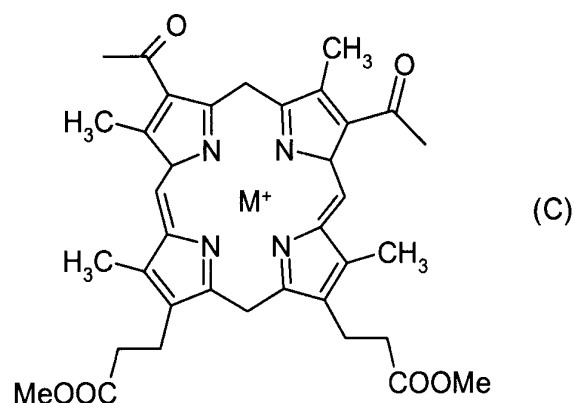
- Ces porphyrines peuvent être utilisées sous la forme de sels, par exemple d'un sel avec un métal alcalin au niveau des deux fonctions acide, tel qu'un sel de  
 20 sodium.

- Il est également possible, en fonction des applications, que ces porphyrines soient utilisées sous une forme complexée, par exemple avec un métal tel que Fe, ou encore un sel métallique tel que FeCl ou FeOH. Le complexe de la protoporphyrine IX avec Fe est nommé Hème, celui avec FeOH est nommé  
 25 Hematine et celui avec FeCl Hémine.

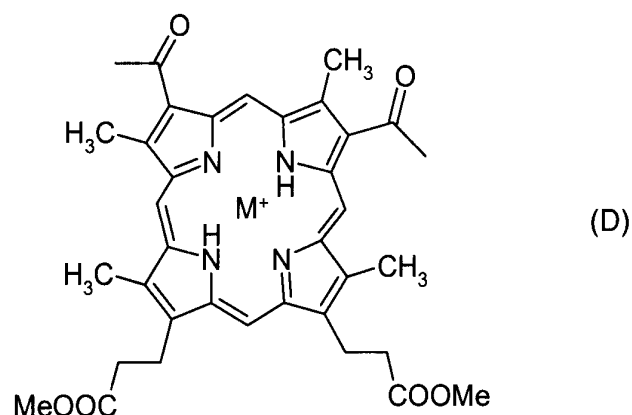
Ces porphyrines sont le plus souvent préparées par hémisynthèse, ce qui pose le problème des impuretés d'origine animale, notamment, qui peuvent être présentes. Pour certaines applications, par exemple dans le cas de la protoporphyrine (IX), ou de son sel de sodium, qui peut être utilisé dans des milieux de culture cellulaire, il est souhaité de disposer d'un procédé de préparation totalement synthétique qui ne mette en œuvre que des produits d'origine synthétique. Certains procédés de préparation par synthèse chimique de ces composés ont déjà été proposés. Les publications de JCS Perkin I, 1974, 1771-1781 et 1188-1194, par exemple, décrivent la préparation de la protoporphyrine IX. Une méthode connue pour préparer la protoporphyrine, à laquelle il est fait référence dans ces publications, est nommée la voie MacDonald et consiste à coupler, en présence d'un cation métallique  $M^+$  tel que  $Zn^{2+}$  ou  $Fe^{3+}$ , les deux pyrrométhanes suivants (A) et (B) :



15 pour conduire à une structure porphodiméthane (C) :



qui doit ensuite être oxydée pour former la porphyrine métallée (D) :

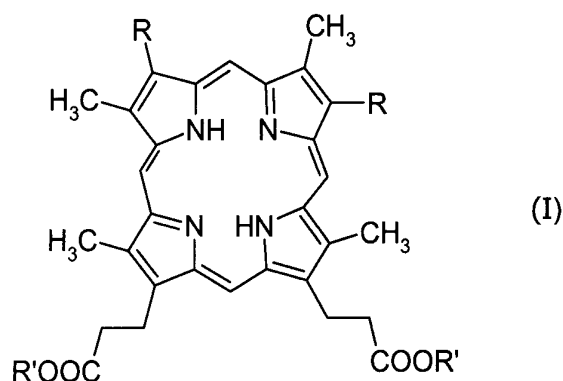


Une telle méthode est notamment décrite dans Science of Synthesis Houben-Weyl, vol 17, 1081-1235 et dans The porphyrin Handbook, vol.1, synthesis and  
5 Chemistry, Academic Press, Boston, 2000.

Il est ensuite nécessaire de démétaller la porphyrine, en présence d'acide sulfurique, si cette dernière doit être utilisée sous forme libre. Cette dernière étape notamment n'est pas quantitative et la porphyrine obtenue ne présente pas un degré de pureté satisfaisant. La fonction  $-C(O)CH_3$  doit également être  
10 transformée en  $-CH=CH_2$ .

Dans ce contexte, la présente invention se propose de fournir un nouveau procédé de préparation synthétique exempt de tout contaminant d'origine animale, ne faisant appel qu'à des produits d'origine synthétique, qui soit adapté, en particulier, à la synthèse de la protoporphyrine IX, de la mesoporphyrine, de  
15 l'hématoporphyrine, de la deutéroporphyrine, des coproporphyrines III, de la diacétyldeutéroporphyrine, éventuellement sous forme de sels. Ce procédé se doit notamment de permettre leur production avec de hauts rendements et un degré de pureté élevé. Le procédé selon l'invention se doit également d'être facilement industrialisable et présenter une bonne rentabilité. Le procédé développé dans le  
20 cadre de l'invention permet, également, d'éviter la formation intermédiaire d'une porphyrine métallée.

Dans ce contexte, l'invention concerne un procédé de préparation d'une porphyrine de formule (I), éventuellement sous la forme d'un sel :

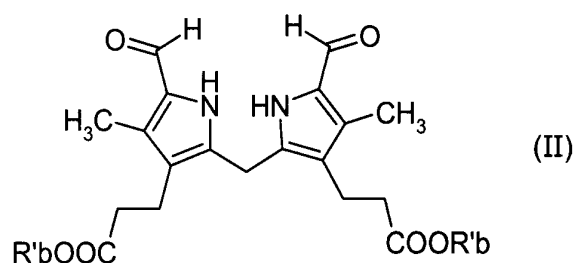


dans laquelle :

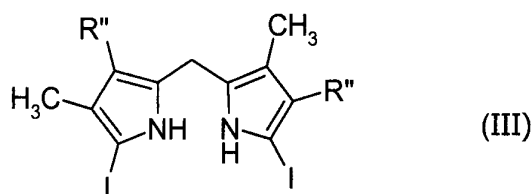
- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'\text{a}$  avec R'a qui représente un
- 5 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,
- R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe R'b choisi parmi méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,

comprenant :

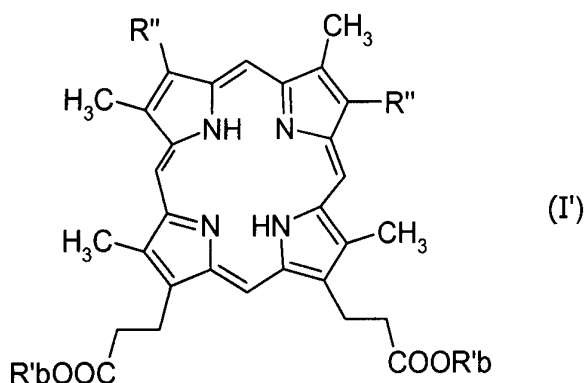
- une étape de condensation, en milieu acide, entre un dipyrrométhane de
- 10 formule (II) :



dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I),  
et un dipyrrométhane de formule (III) :



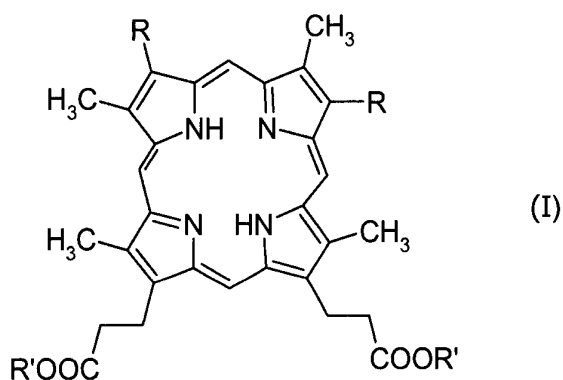
- 15 dans laquelle R'' représente R tel que défini précédemment pour (I) ou un groupe précurseur de R, pour former la porphyrine de formule (I') :



dans laquelle R'' et R'b sont tels que définis précédemment pour (II) et (III),  
suivie :

- lorsque R'' est différent de R, de la transformation du groupe R'' en R,
- lorsque R'=H, d'une élimination du groupe R'b pour former une fonction -COOH, éventuellement sous forme de sel.

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir des porphyrines présentant une solubilité satisfaisante, notamment en solution aqueuse. La présente invention a également pour objet les porphyrines de formule (I) :



dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi : -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR'a avec R'a qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,
  - R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe R'b choisi parmi méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,
- ainsi que leurs sels, susceptibles d'être obtenus selon le procédé de l'invention.

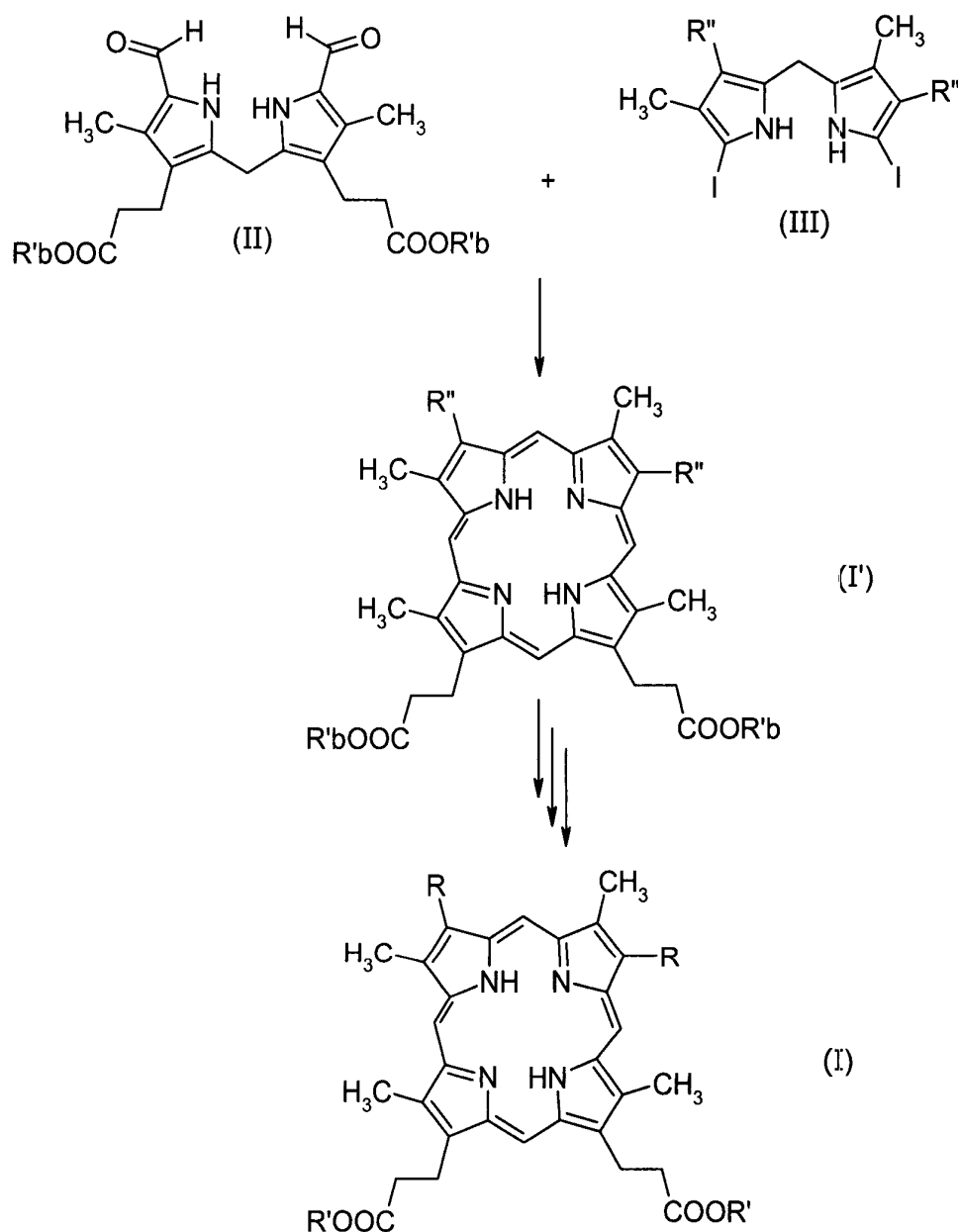
A titre d'exemple de sels avec des porphyrines de formule (I), on peut par exemple citer les sels avec une base organique ou minérale. En particulier de tels sels peuvent être formés avec les porphyrines de formule (I) qui comprennent une fonction acide carboxylique, il s'agit de préférence d'un sel de métal alcalin, en particulier un sel de sodium, potassium ou lithium, ou d'un sel d'ammonium, d'un  
5 sel d'amine organique, ou d'un sel d'acide aminé telles que l'arginine ou la lysine.

Il est également possible de former des sels des porphyrines de formule (I) avec un acide minéral ou organique qui permettent, par exemple, une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), ainsi que des sels  
10 pharmaceutiquement acceptables. En tant qu'acide approprié, on peut citer: l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le  
15 dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Les sels des composés de formule (I) sont préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art, en incorporant l'étape correspondante de formation du sel souhaité, par action de la base ou de l'acide correspondant, de  
20 préférence en étape finale, au procédé selon l'invention.

Le procédé selon l'invention est illustré **SCHEMA 1** ci-après dans lequel R, R'' et R'b sont tels que définis pour les composés de formule (II), (III) et (I).

## SCHEMA 1



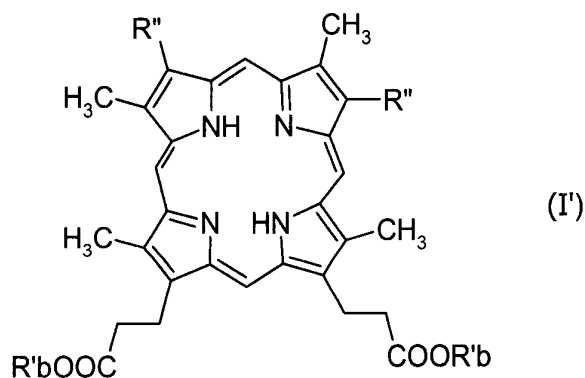
En fonction de la nature du groupement R, le couplage peut être réalisé entre un composé (II) et un composé (III) dans lequel  $\text{R}''=\text{R}$  : c'est par exemple

5 le cas quand  $\text{R} = \text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'\text{a}$  avec  $\text{R}'\text{a}$

qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle.

Si le groupe  $R'b=R'$ , le composé (I') directement obtenu après l'étape de condensation est le composé (I) souhaité, sans qu'aucune étape supplémentaire ne soit nécessaire. Si le composé  $R'b$  est différent de  $R'$ , ce qui est le cas quand  $R' = H$  ou bien dans les cas où les fonctions acide sont sous la forme d'un sel, par exemple, avec un métal alcalin tel que  $Na^+$  ou  $K^+$ , le couplage est suivi de la déprotection de la fonction acide par élimination du groupe  $R'b$ , afin de transformer le composé (I'), en composé (I).

Le couplage peut également être effectué avec un composé (III) dans lequel  $R''$  est un groupe précurseur de R. Par groupe précurseur de R, on entend un groupe qui, après une ou plusieurs réactions chimiques, conduit au groupe R désiré. A titre d'exemple de tels groupes précurseurs, notamment pour le groupe  $-CH_2=CH_2$ , on peut, par exemple, citer les groupes  $-C(O)CH_3$ ,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OC(O)CH_3$  ou  $-CH_2CH_2Cl$ , les groupes  $-C(O)CH_3$  et  $-CH(OH)CH_3$ , étant particulièrement préférés. Le couplage avec le composé (III) conduit à un composé (I') :



dans lequel  $R''$  représente un groupe précurseur de R. Le groupe précurseur de R doit alors être transformé pour conduire au groupe R souhaité, en une ou plusieurs étapes. C'est, par exemple, le cas pour la préparation des composés de formule (I) dans lesquels  $R = -CH=CH_2$ ,  $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH(OH)CH_3$ , ou H. Dans le cas de tels groupements, une des méthodes consiste à effectuer le couplage avec un composé (III) dans lequel  $R''=-C(O)CH_3$  qui est ensuite transformé, après l'étape

de condensation entre les composés (II) et (III), pour obtenir le groupement R souhaité.

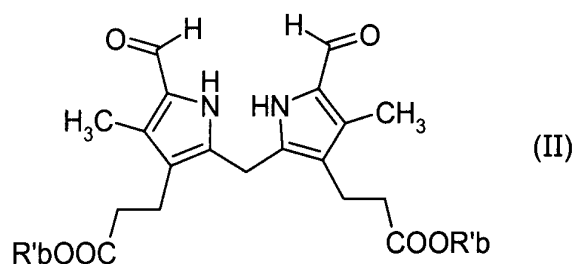
Par ailleurs, en fonction de la nature du groupement R', le couplage peut être réalisé entre un composé (III) et un composé (II) dans lequel  $R'=R'b$ . Par contre  
5 dans le cas où  $R' = H$ , ou bien dans les cas où les fonctions acide sont sous la forme d'un sel, par exemple, avec un métal alcalin tel que  $Na^+$  ou  $K^+$ , le couplage est suivi de la déprotection de la fonction acide par élimination du groupe R'b.

Lorsqu'après l'étape de couplage entre les composés (II) et (III), les deux étapes, à savoir la transformation du groupe R'' en R et l'élimination du groupe  
10 R'b, sont nécessaires, la déprotection de la fonction acide peut intervenir, avant ou après la transformation du groupe R'' en R. Il est, néanmoins, préféré d'éliminer le groupe R'b, après la transformation du groupe R'' en R, les fonctions esters améliorant la solubilité dans les solvants de réaction.

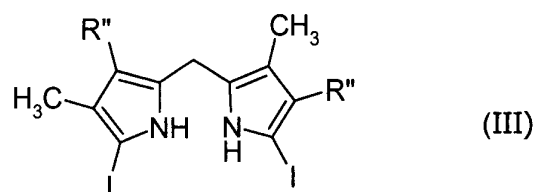
A la différence de la méthode de MacDonald de l'art antérieur, l'étape de  
15 condensation entre les composés (II) et (III) est réalisée en l'absence de métal, sel ou dérivé métallique, susceptible de se complexer avec la porphyrine (I') formée.

Dans le cadre de l'invention, pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :  
20  $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2COOR'a$  avec R'a qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle, on pourra opérer le couplage, soit avec un composé (III) dans lequel R'' représente le groupement R final, soit avec un composé (III) dans lequel R'' représente un groupe précurseur du groupement R final.

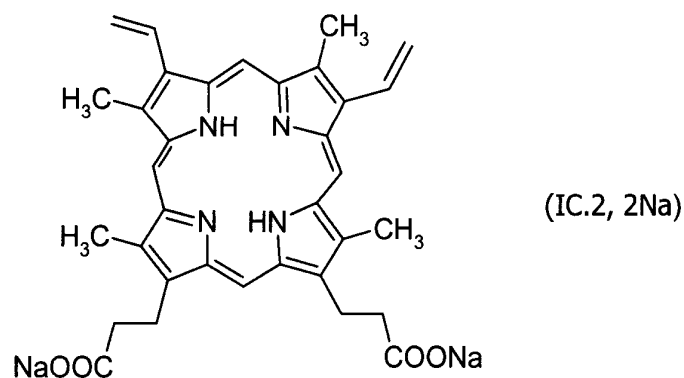
25 Pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente un groupe  $-CH=CH_2$ , on préférera utiliser :  
une étape de condensation, en milieu acide, entre un dipyrrométhane de formule (II) :



dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I),  
et un dipyrrométhane de formule (III) :

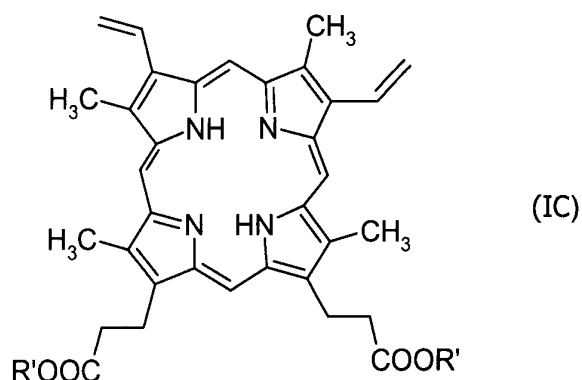


- 5 dans laquelle R'' est un groupe précurseur de R, par exemple un groupe -CH(OH)CH<sub>3</sub> ou -C(O)CH<sub>3</sub>,  
suivie de la transformation du groupe R'' en R,  
et lorsque R'=H, d'une élimination du groupe R'b pour former une fonction -COOH, éventuellement sous forme de sel.
- 10 Le procédé selon l'invention est particulièrement adapté à la synthèse de la protoporphyrine et de ses sels, en particulier son sel de sodium de formule (IC.2, 2Na) :

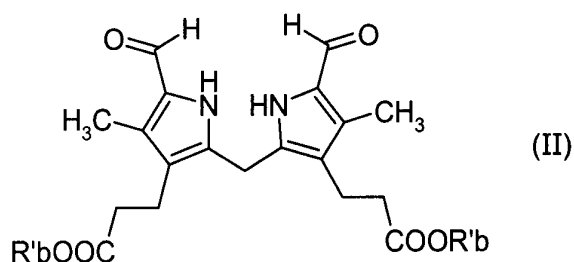


Dans le cas de la préparation d'un composé de formule (IC) :

11

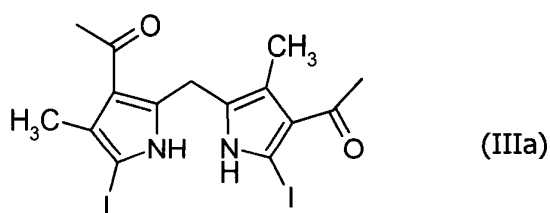


dans laquelle R' est tel que défini pour (I), ou un de ses sels, par exemple, avec un métal alcalin, on réalise, de façon avantageuse, un couplage entre un pyrrométhane de formule (II) :



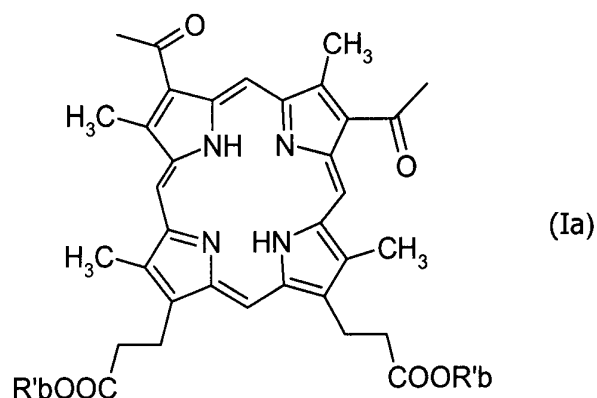
5

dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I), et représente de préférence un groupe méthyle, et un dipyrrométhane de formule (IIIa) :



10

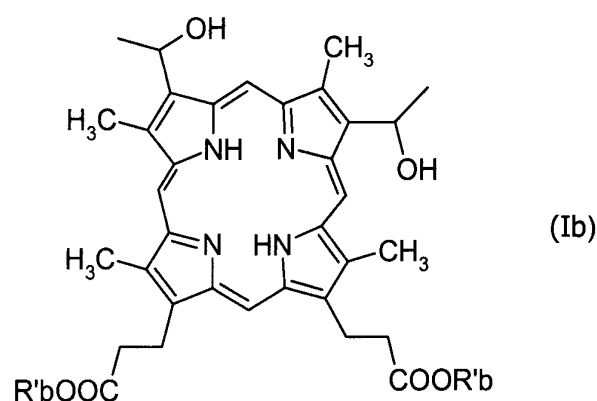
pour former le composé de formule (Ia) :



dans laquelle R'b est tel que défini pour (I), et représente, de préférence, un groupe méthyle,

suivi :

- 5 - d'une réduction de la fonction  $\text{-C(O)CH}_3$ , conduisant à la formation de la porphyrine de formule (Ib) :

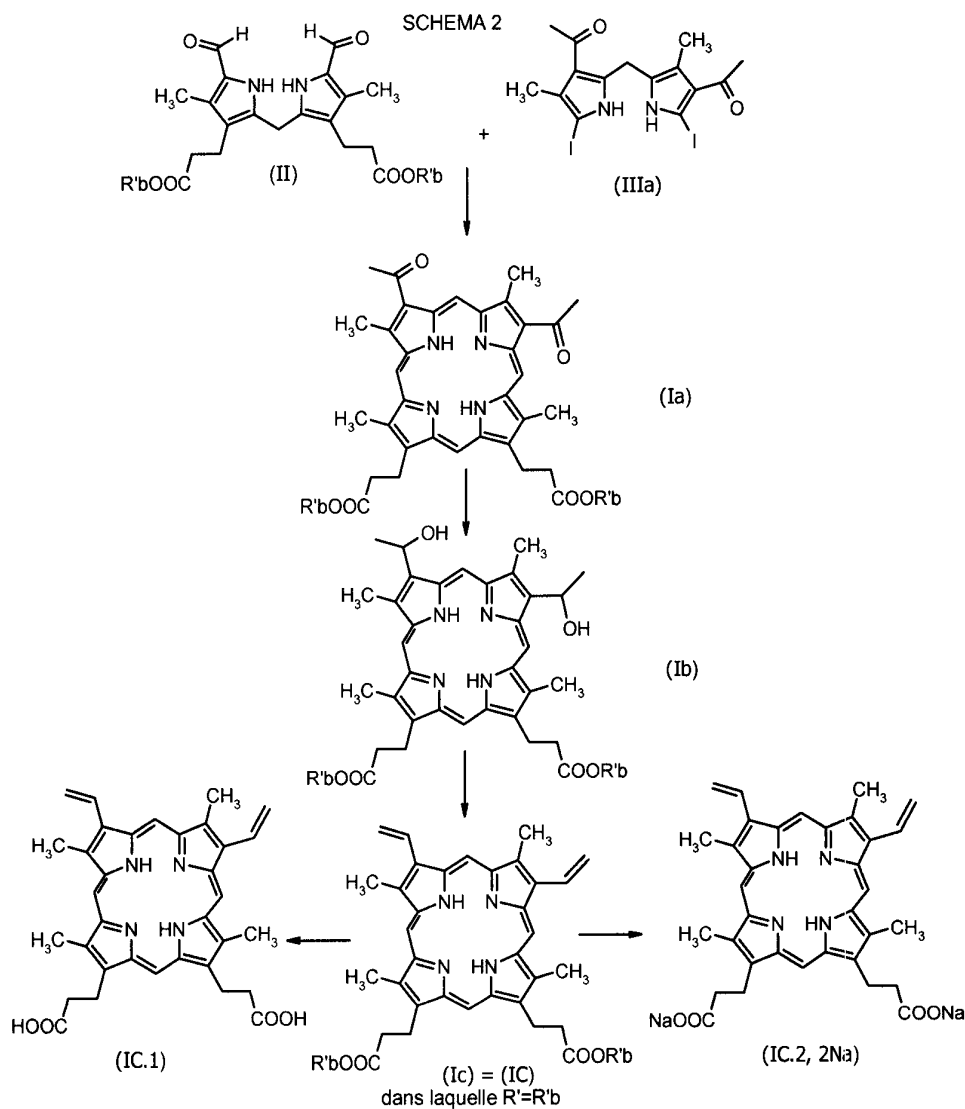


dans laquelle R'b est tel que défini pour (I), et représente, de préférence, un groupe méthyle,

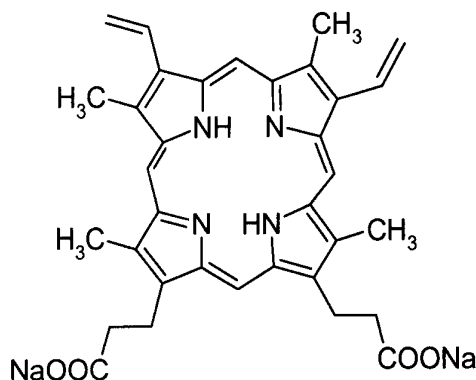
- 10 - suivi d'une réaction d'élimination transformant les groupes  $\text{-CH(OH)CH}_3$  en  $\text{-CH=CH}_2$ ,
- et, dans le cas où R' représente un atome d'hydrogène, d'une étape de déprotection de la fonction  $\text{-COOH}$  par hydrolyse,
- ou, dans le cas où le composé (IC) que l'on souhaite former est sous la forme d'un
- 15 sel avec un métal alcalin, d'une étape de saponification.

Il est à noter que, dans le cadre de l'invention, le composé de formule (Ib) comprend deux carbones asymétriques et peut se trouver sous la forme d'un mélange d'isomères ou d'un isomère pur.

Ce procédé de préparation des composés de formule (IC) est illustré **SCHEMA 2** ci-dessous dans lequel R'b est tel que défini pour les composés de formule (II):

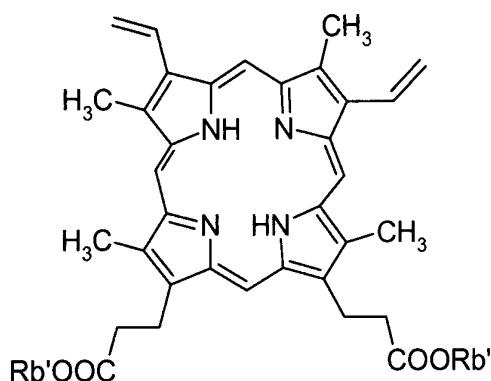


- 5 Dans le cas de la préparation de la protoporphyrine IX sous la forme du sel de sodium de formule (IC.2,2Na) :



(IC.2, 2Na)

la dernière étape du procédé consiste en la saponification des deux fonctions -COOR'b du composé de formule :



(Ic) = (IC) dans laquelle R'=R'b

- 5 dans laquelle R'b est tel que défini pour (I), et représente, de préférence, un groupe méthyle. Cette étape de saponification peut être réalisée par action de soude, en présence de méthanol. Par exemple, l'étape de saponification est réalisée dans le dichlorométhane à reflux. Selon une variante non préférée, il pourrait également être prévu que cette étape de saponification soit réalisée,
- 10 après le couplage entre les composés (II) et (IIIa), mais avant l'obtention du groupe -CH=CH<sub>2</sub> souhaité.

La réaction de condensation entre les deux pyrrométhanés (II) et (III) ou (IIIa) est réalisée, de préférence, en présence d'un acide choisi parmi les acides carboxyliques, l'acide trifluoroacétique, l'acide chlorhydrique, l'acide trichlorométhanésulfonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide

15 trifluorométhanésulfonique, l'acide tétrafluoroborique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique. L'acide est, préférentiellement, un acide fort, de préférence l'acide trifluoroacétique ou l'acide trichlorométhanésulfonique. L'acide est, de préférence,

utilisé en excès par rapport au pyrrométhane (II), par exemple 2 équivalents d'acide par équivalent de pyrrométhane (II).

De façon avantageuse, la réaction de condensation entre les deux pyrrométhanes (II) et (III) ou (IIIa) est réalisée en présence d'un agent dessiccateur, destinée à capter les molécules d'eau. A titre d'agent dessiccateur, on peut citer les anhydrides, les tamis moléculaires, l'acide sulfurique, l'anhydride acétique étant préféré. Dans le cas de l'utilisation d'anhydride acétique, celui-ci est, de préférence, présent en excès, par exemple, d'au moins 10, préférentiellement d'au moins 50 équivalents par rapport au pyrrométhane (II).

Il sera également avantageux de réaliser la condensation avec sensiblement un équivalent ou un léger excès de pyrrométhane (II), par rapport au pyrrométhane (III) ou (IIIa). La réaction de condensation entre les deux pyrrométhanes (II) et (III) ou (II) et (IIIa) est, par exemple, effectuée à une température de 10 à 50°C, de préférence de 20 à 25 °C, dans un solvant protique, tel que l'acide acétique.

Les réactions suivants le couplage, permettant d'obtenir le groupe R souhaité, font appel à des méthodes connues.

La réaction d'élimination transformant les groupes  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  en  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  est réalisée, avantageusement, en présence d'un halogénure d'acide, de préférence un chlorure d'acide tel que le chlorure de benzoyl. Par exemple, la réaction d'élimination transformant les groupes  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  en  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , est réalisée dans un solvant polaire aprotique tel que le DMSO, l'acétone ou de préférence le DMF, de préférence à une température de 50 à 200°C pendant une durée de 30 minutes à 3 heures, et préférentiellement à une température de 80 à 120°C pendant une durée de l'ordre d'une heure.

La réduction de la fonction  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  en  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  est, avantageusement, réalisée en présence d'un hydrure, de préférence, un borohydrure tel que  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{BH}_3$ . De préférence, la réduction de la fonction  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  est réalisée dans le dichlorométhane en présence de méthanol, par exemple à une température comprise entre 0 et 60°C, préférentiellement entre 20 et 30°C.

Par la suite, le composé de formule (I) dans lequel  $\text{R} = -\text{CH}=\text{CH}_2$  peut être soumis à d'autres réactions chimiques, afin d'obtenir d'autres groupes R. Le

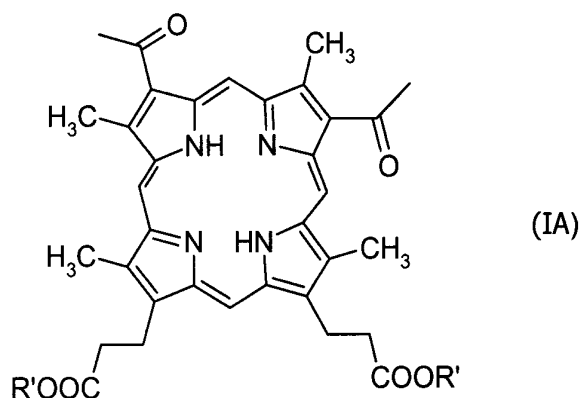
composé de formule (I) dans lequel  $R = -CH_2-CH_3$ , par exemple, peut être obtenu à partir du composé de formule (I) correspondant dans lequel  $R = -CH=CH_2$  par hydrogénation catalytique. Par exemple, on pourra utiliser la technique décrite dans Tetrahedron Letters 2006, 47(29), 5119-22, qui met en œuvre un catalyseur

5  $RuCl_3$  dans  $AcNMe_2$  à une température de l'ordre de  $80^\circ$ .

De même, le composé de formule (I) dans lequel  $R = H$  peut être obtenu à partir du composé de formule (I) correspondant dans lequel  $R = -C(O)CH_3$  en formant intermédiairement le composé de formule (I) dans lequel  $R = -CH(OH)CH_3$  qui est ensuite desacétylé par action de  $BF_3$  en présence de  $HS-(CH_2)_2-SH$ , par

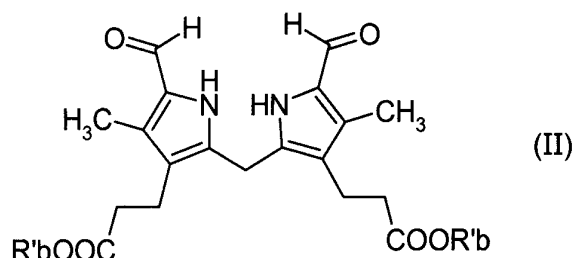
10 exemple en utilisant la méthode décrite dans JOC, 1983, 48(24), 4779-81 ou J.Chem Soc, Chemical Communications, 1981, (6), 253-4.

Selon une de ses variantes, le procédé selon l'invention peut donc être mis en œuvre pour la préparation des composés de formule (IA) :



15 dans laquelle  $R'$  est tel que défini pour (I), ou un de ses sels, par exemple, avec un métal alcalin,

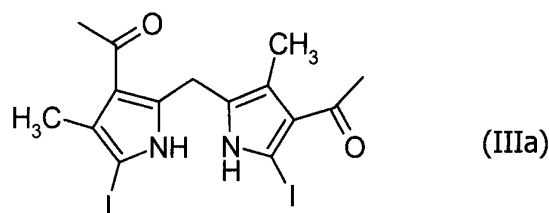
par couplage du pyrrométhane de formule (II) :



dans laquelle  $R'b$  est tel que défini précédemment pour (I), et représente de

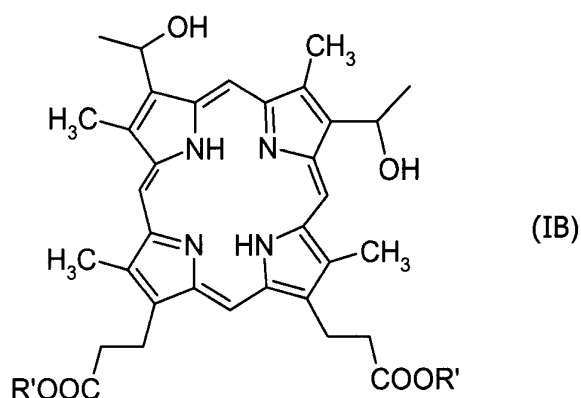
20 préférence un groupe méthyle,

avec un dipyrrométhane de formule (IIIa) :

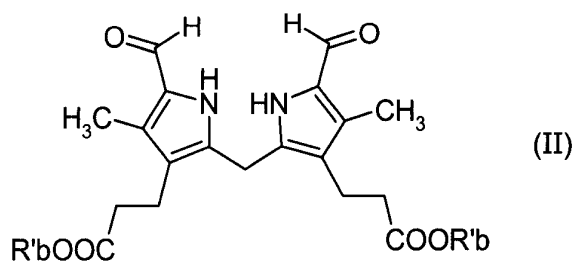


- suivi, dans le cas où R' représente un atome d'hydrogène, d'une étape de déprotection de la fonction -COOH par hydrolyse, et/ou, éventuellement dans le cas où l'on souhaite former le composé (Ia) sous la
- 5 forme d'un sel avec un métal alcalin, d'une étape de saponification.

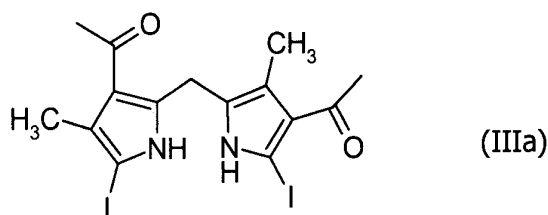
Le procédé selon l'invention peut également être mis en œuvre pour la préparation du composé de formule (IB) :



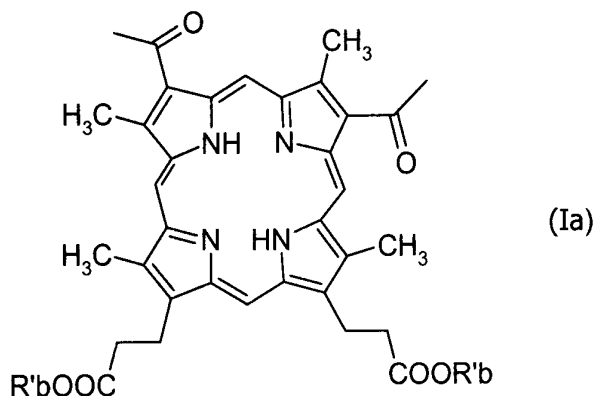
- dans laquelle R' est tel que défini pour (I), ou un de ses sels, par exemple, avec
- 10 un métal alcalin,
- par couplage du pyrrométhane de formule (II) :



- dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I), et représente, de préférence, un groupe méthyle,
- 15 avec un dipyrrométhane de formule (IIIa) :



pour former un composé de formule (Ia) :



dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I), et représente, de  
5 préférence, un groupe méthyle,

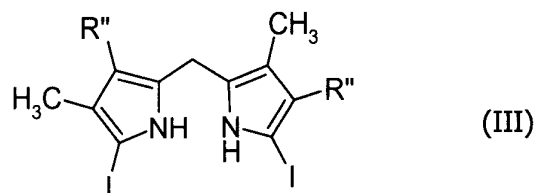
suivi, d'une réduction de la fonction  $-C(O)CH_3$ , pour former la fonction  
 $-CH(OH)CH_3$

et, dans le cas où R' représente un atome d'hydrogène, d'une étape de  
déprotection de la fonction  $-COOH$ , par hydrolyse,

10 et/ou, dans le cas où l'on souhaite former un composé (IB) sous la forme d'un sel  
avec un métal alcalin, d'une étape de saponification.

Le composé (II) dans lequel R'b=Me est un composé connu, tout comme les  
composés (II) dans lesquels R'b est un groupe éthyle ou propyle (JCS Perkin I,  
1974, 1188-1194 et 1771-1781). On pourra se référer pour leur synthèse, par  
15 exemple, à Austral. J. Chem. 1969, 22, 229, JCS, Chem. Comm. 1985, (8), 470-1,  
Org. Bioorg. Chem. (1972-1999), 1987, (2), 265-76, et J. Porphyrins and  
Phtalocyamines, 2002, 6 (9+10), 607-16.

Par contre, les pyrrométhanés de formule (III) :

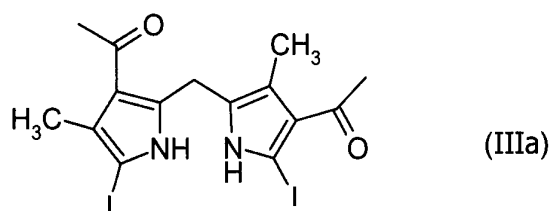


dans laquelle R'' représente un groupe R choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi : -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR'a avec R'a qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle, ou bien un groupe précurseur de R, sont des composés nouveaux et font partie intégrante de l'invention.

Parmi les composés de formule (III), on peut citer ceux dans lesquels R'' représente un groupe précurseur de -CH=CH<sub>2</sub> choisi parmi : -C(O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub> ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl.

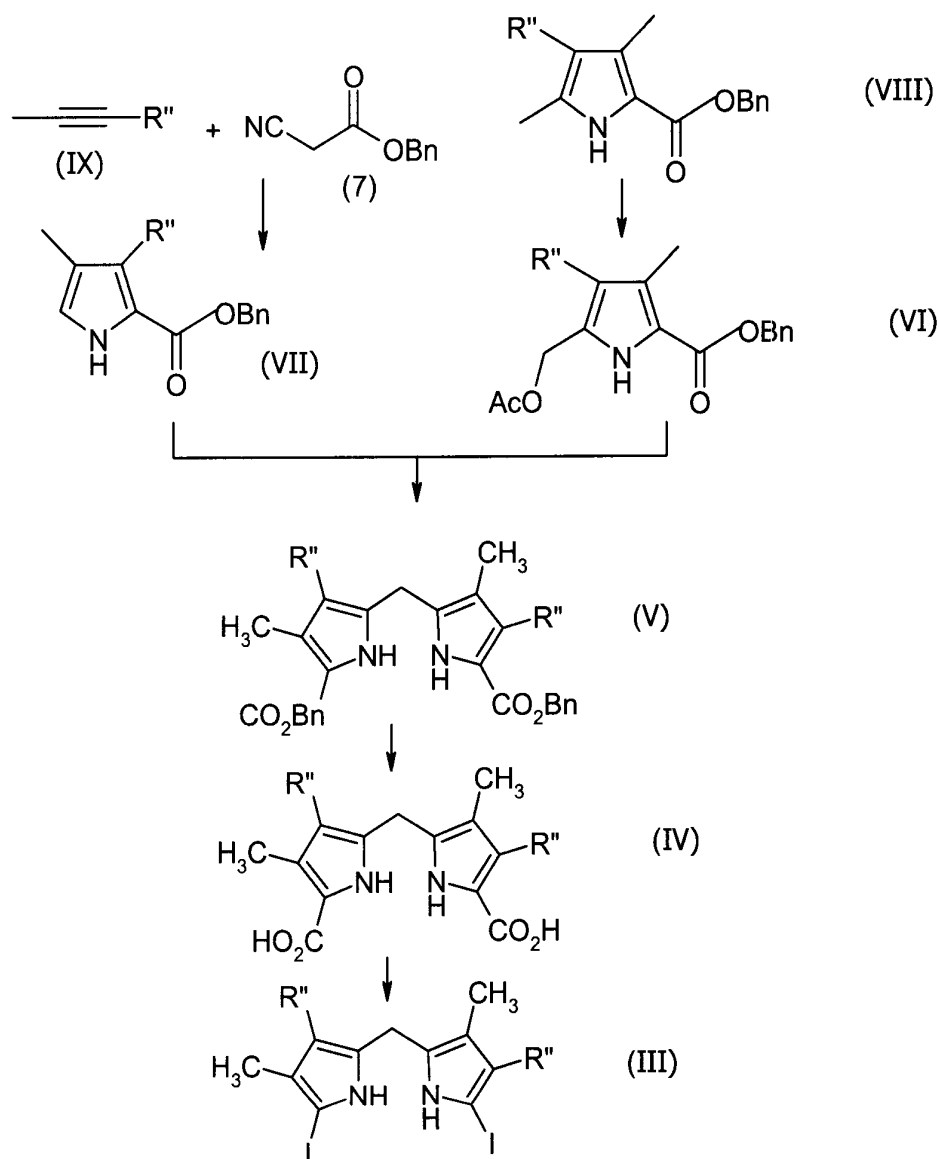
La transformation du groupe -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub> ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl en -CH=CH<sub>2</sub> se fait selon les méthodes classiques d'élimination bien connues de l'homme du métier. Par exemple, le groupe -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl peut être traité par action de potasse alcoolique comme décrit dans J.C.S . Perkin I, 1974, 1771-1781.

A titre d'exemple de tels composés, on peut citer le pyrrométhane de formule (IIIa) :



Les composés (III) peuvent être préparés selon le **SCHEMA 3** ci-après :

## SCHEMA 3



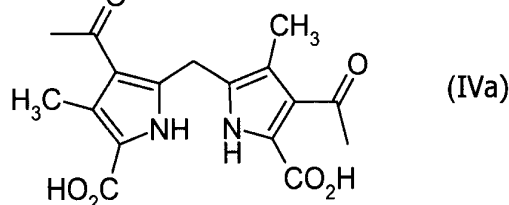
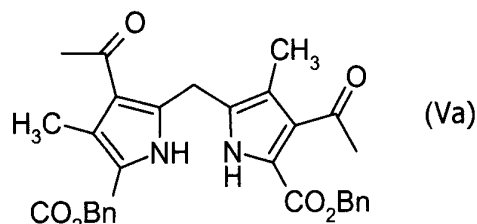
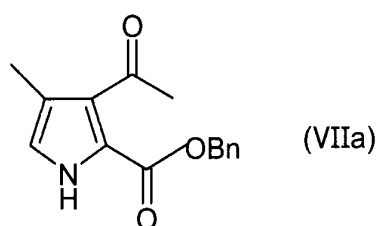
Dans le cas où  $\text{R}''$  représente un groupe  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ , le composé (IX) est, par exemple, préparé par réaction du triméthylsilylpropyne et de chlorure d'acétyle, en présence de trichlorure d'aluminium.

Le couplage entre les composés (VII) et (VI) est, de préférence, réalisé en milieu acide, par exemple en présence de TFA, HCl,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{HBF}_4$  et, avantageusement, en présence de  $\text{HBF}_4$  ou de  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ . Par exemple, le couplage est réalisé dans un solvant tel que l'acide acétique, ou de préférence le

dichloroéthane, par exemple à une température comprise entre 50 et 150°C, notamment de l'ordre de 90 à 100°C, pendant 1 à 12 heures.

L'obtention du composé (IV) par débenzylation du composé (V) est par exemple réalisée par hydrogénation catalytique. A titre illustratif, un catalyseur métallique, tel qu'un catalyseur à base de nickel, platine ou de préférence palladium, peut être utilisé.

Les composés de formule (VIIa), (Va), (IVa), (composés VII, V, IV respectivement, dans lesquels  $R'' = -C(O)CH_3$ ) suivants :



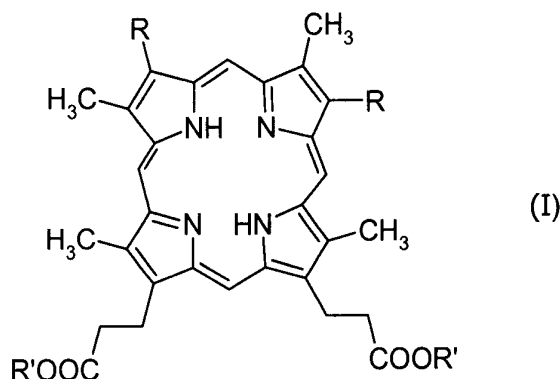
10

sont également des intermédiaires nouveaux qui font partie intégrante de l'invention.

Pour la préparation du composé (IV) dans lequel  $R'' = -CH_2CH_2COOR'a$  avec  $R'a$  tel que défini pour (I), on pourra se référer à JCS, Perkin Trans 1 Org and Bioorg Chem. 1987 (2), 299-305. Le composé (IV) dans lequel  $R'' = -CH_2CH_3$  est, quant à lui, décrit dans Zhurnal Obshcheikhimii 1966, 36(7), 1208-10.

15

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'une porphyrine de formule (I), éventuellement sous la forme d'un sel :



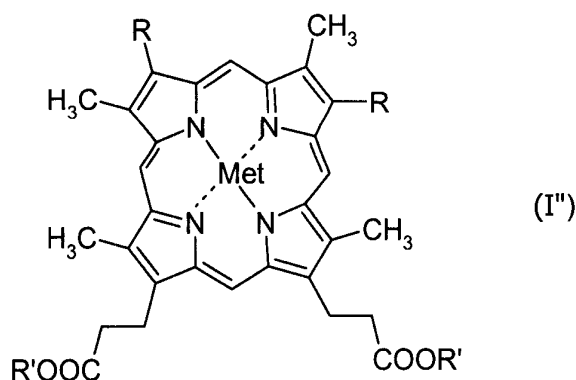
dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'\text{a}$  avec R'a qui représente un
- 5 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,
- R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe R'b choisi parmi méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,

sous la forme d'un complexe métallique, par exemple du fer, galium, nickel, zinc, palladium, cobalt, calcium ou magnésium, dans lequel une étape de complexation

10 d'une porphyrine, formée après l'étape de condensation entre les composés (II) et (III) et (IIIa), est mise en œuvre, par action du métal sélectionné ou d'un sel ou dérivé métallique du métal sélectionné.

De tels complexes répondent, notamment, à la formule (I'') suivante :



15 dans laquelle :

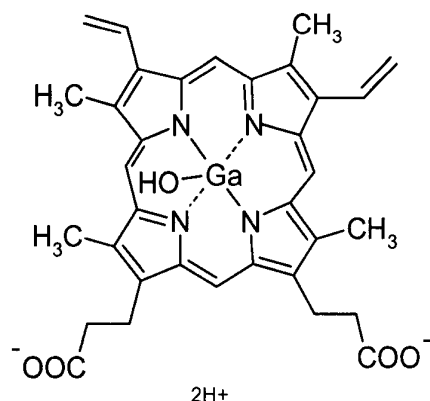
- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'\text{a}$  avec R'a qui représente un
- atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,

- R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe R'b choisi parmi méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle, et
- Met représente un métal bivalent M(II) ou un sel métallique d'un métal trivalent M(III)X, avec X qui représente Cl ou OH et M qui représente le fer, le galium, le nickel, le zinc, le palladium, le cobalt, le calcium ou le magnésium.

La porphyrine de formule (I) ou le porphyrine de formule (I') obtenue, dans le procédé selon l'invention peut être mise à réagir avec un métal, un sel ou dérivé métallique du type chlorure, hydroxyde, acétate, sulfate notamment, le métal étant, par exemple, choisi parmi le fer, le galium, le nickel, le zinc, le palladium, le cobalt, le calcium ou le magnésium, de manière à obtenir la porphyrine de formule (I) sous la forme d'un complexe métallique. Cette métallation intervient, nécessairement après le couplage des pyrrométhanones (II) et (III) ou (IIIa).

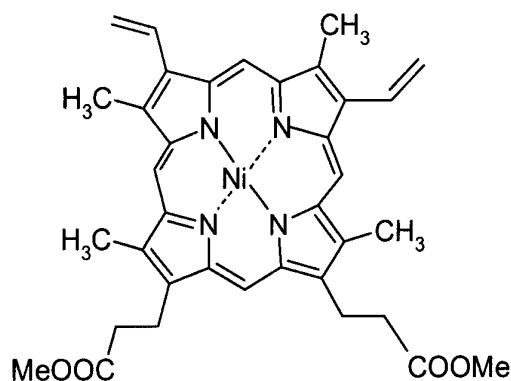
L'étape de complexation est, de préférence, réalisée, en étape finale, sur la porphyrine de formule (I), éventuellement sous la forme d'un sel. Pour la formation de tels complexes, on pourra se référer aux publications suivantes, décrivant la formation de complexes métalliques dans le cas où R'' représente un groupe  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , ou aux méthodes connues de complexation pour l'obtention de l'hème, l'hémine ou l'hématine, ces méthodes étant adaptées aux différents groupes R et R' tels que définis pour l'ensemble des composés de formule I :

- Journal of Photochemistry and Photobiology, A : Chemistry, 172(1), 55-61, 2005, qui décrit la formation du complexe suivant :



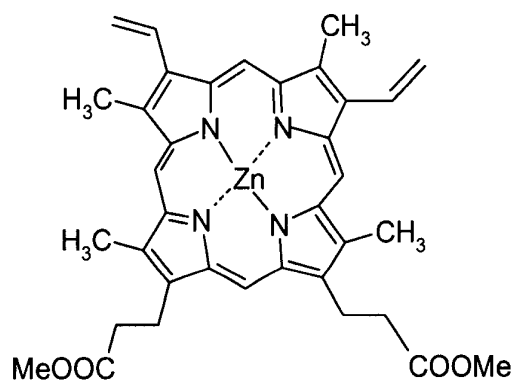
par action de  $\text{GaCl}_3$ , suivi d'une hydrolyse avec de la potasse dans le méthanol, cette méthode pouvant être adaptée de façon analogue à la formation de l'Hématine, par action de  $\text{FeCl}_3$ ,

- Journal of Molecular Catalysis A : Chemical, 235(1-2), 185-193, 2005, qui  
5 décrit la formation du complexe suivant :



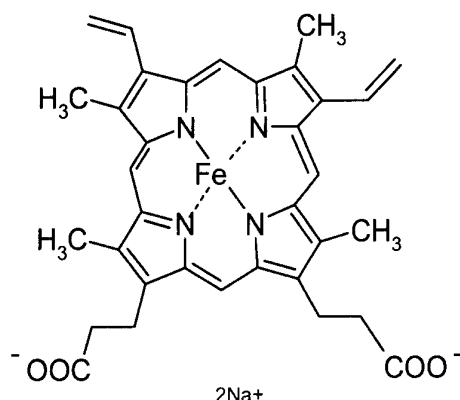
par action de  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ , dans le DMF.

- Journal of Molecular Catalysis A : Chemical, 235(1-2), 185-193, 2005, qui  
10 décrit la formation du complexe C :



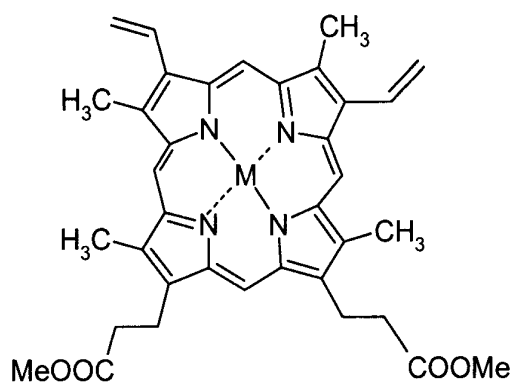
par action de  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ , dans un mélange méthanol/trichlorométhane.

- Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shumingshu, 1418885, qui décrit la  
15 formation du complexe suivant :



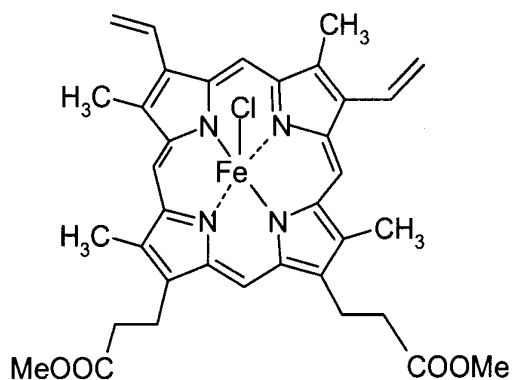
par traitement à l'acide sulfurique, puis d'un traitement avec  $\text{FeSO}_4$ , suivi d'un traitement à la soude.

-Tetrahedron Letters, 27(30), 3521-4, 1986, qui décrit la formation du  
5 complexe suivant :



par action de  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{Ph}_2\text{S}^+(\text{CH}_2\text{Ph})$  dans le dichlorométhane, suivi de l'action de  $\text{PdCl}_2$  dans le cas où  $\text{M}=\text{Pd}$ , de  $\text{NiCl}_2$  dans le cas où  $\text{M} = \text{Ni}$ , ou de  $\text{CoCl}_2$  dans le cas où  $\text{M} = \text{Co}$  dans le méthanol.

10 - Journal of Organic Chemistry, 51(24), 4660-7, 1986, et Journal of Organic Chemistry, 51(5), 666-71, 1986 qui décrivent la formation du complexe suivant :



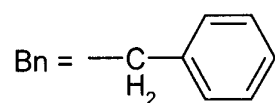
par action de  $\text{FeCl}_2$ , dans un mélange dichlorométhane/acétonitrile sous atmosphère inerte.

Les exemples et préparations ci-après permettent d'illustrer l'invention.

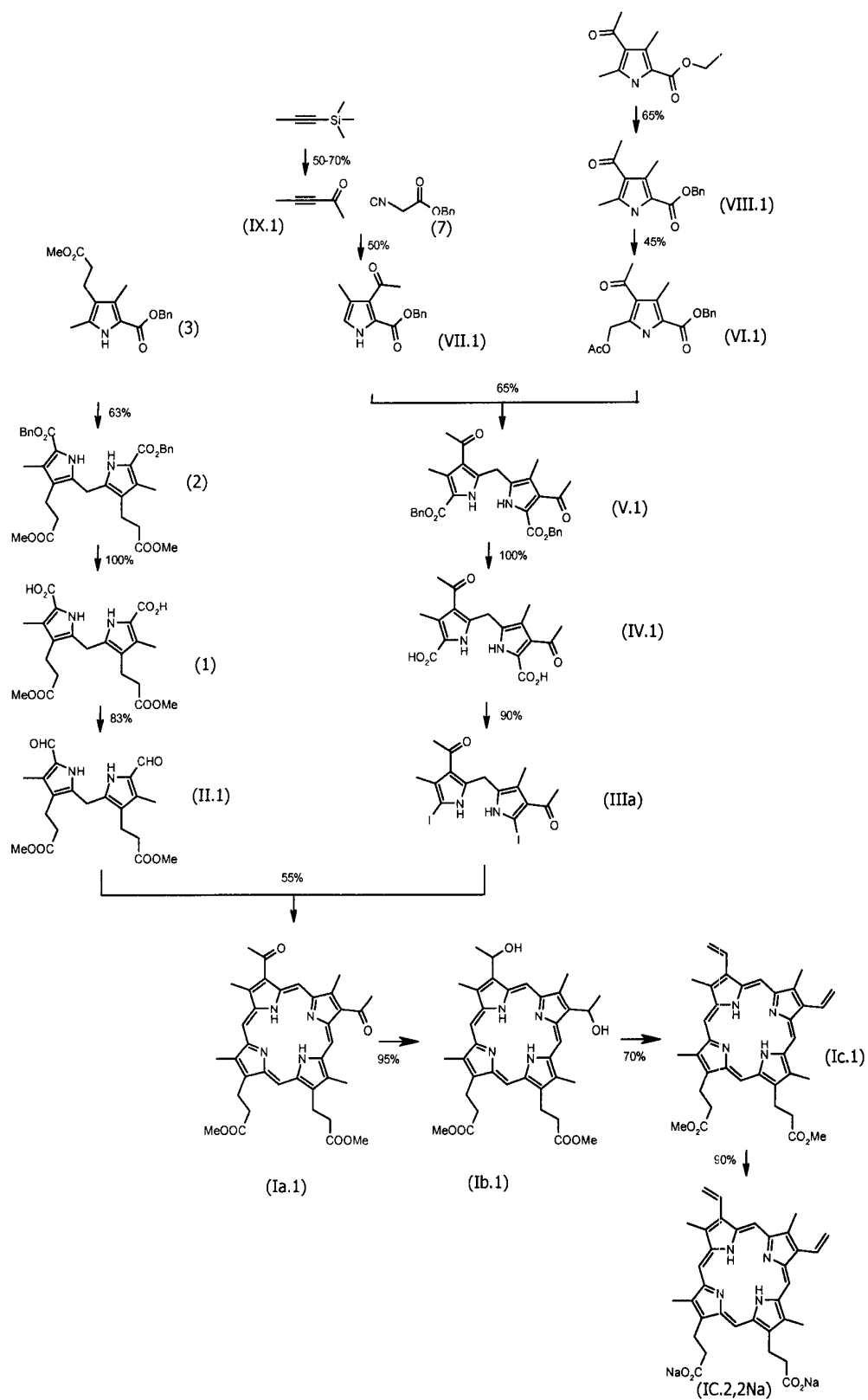
Le **SCHEMA 4** ci-après résume les différents composés préparés et les 5 étapes du procédé mis en oeuvre dans les préparations et exemples.

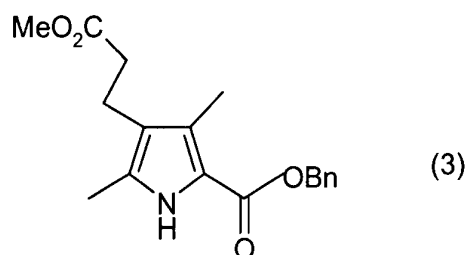
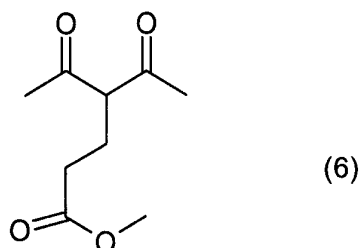
Les abréviations suivantes sont utilisées.

Bn = benzyle, Et = éthyle, Ac =  $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$ , Me = méthyle



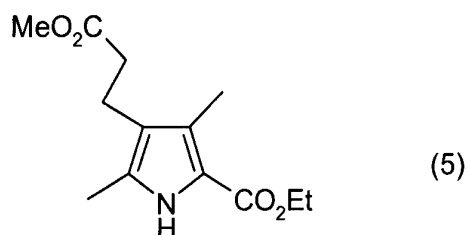
**SCHEMA 4**

**PREPARATION 1**

**Synthèse du pyrrole de formule (3) :****a) Préparation du composé de formule (6) :**

- 5 Un ballon Keller de 4,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec de l'éthanol (2 L). A la température ambiante, du sodium (2,2 g) est dissous progressivement pour donner une solution limpide qui est refroidie à 0°C. De l'acétonate d'acétyl (500,0 g, 5,0 mol) est ajouté goutte à goutte en 10 min, ce qui conduit à un
- 10 dégagement gazeux. 430g d'acrylate de méthyle sont ajoutés goutte à goutte à la solution jaune clair à 0°C en 10 min, ce qui conduit à un dégagement gazeux. Le mélange réactionnel est mis à chauffer à la température ambiante puis est chauffé à reflux pendant 1 h. La conversion est suivie par HPLC. Le mélange est mis à refroidir à la température ambiante. De l'acide acétique (3 mL) est ajouté et
- 15 l'éthanol est éliminé par distillation sous pression réduite. La distillation du mélange brut (95-105°C, 2,5 mbar) donne une solution jaune clair (747,8 g, 80 %). L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  montre que le produit brut est un mélange ~1/1 de composé **(6)** et de 5-oxohexanoate de méthyle.

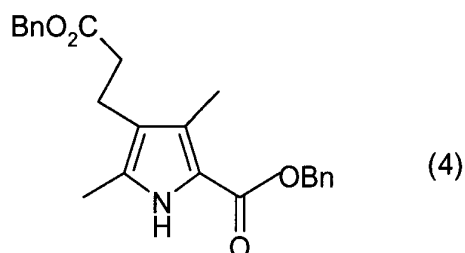
20 **b) Préparation du composé de formule (5) :**



Un ballon Keller de 4,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec de l'acide acétique (1,30 L) et chauffé à reflux. Une solution d'un mélange du composé **(6)** (248,71 g, 1,34 mol) et de chlorhydrate d'aminomalonate de diméthyle (367,50 g, 1,74 mol) dans l'acide acétique (0,85 L) est ajoutée goutte à goutte au mélange à reflux en 1 h. Le mélange est chauffé encore à reflux pendant 2,5 h. La conversion est suivie par HPLC. Le mélange réactionnel est mis à refroidir à la température ambiante et l'acide acétique est éliminé par distillation sous pression réduite. Le produit sombre brut est trituré avec de l'eau (4,5 L) qui est ajouté lentement par portions. Le mélange est agité mécaniquement pendant 1 h encore puis filtré et le gâteau de filtration est lavé avec de l'eau (1 L). La recristallisation du produit brut gris foncé est réalisée dans l'éthanol/eau (350/350 mL) par chauffage à reflux puis refroidissement à 10°C. Le précipité est isolé par filtration et lavé avec de l'éthanol/eau (4 x 100/100 mL). Le produit est séché sous pression réduite à la température ambiante pour donner le composé **(5)** (95,00 g, 28 %) sous forme d'un solide coloré pourpre clair.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1,34 (t,CH<sub>3</sub>), 2,21 (s,CH<sub>3</sub>), 2,27 (s,CH<sub>3</sub>), 2,43 (t,CH<sub>2</sub>), 2,70 (t,CH<sub>2</sub>), 3,66 (s,CH<sub>3</sub>), 4,29 (q,CH<sub>2</sub>), 8.60 (singulet large,NH<sub>2</sub>).

#### c) Préparation du composé de formule (4) :

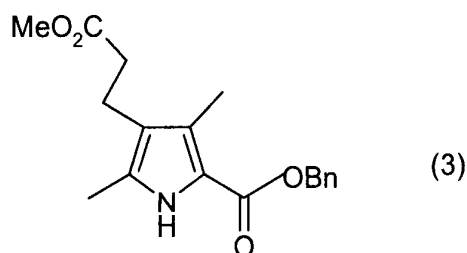


Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux/tête de distillation, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé

avec une solution de composé **(5)** (95,00 g, 0,38 mol) dans l'alcool benzylique (685 mL) et chauffé à 120°C, ce qui conduit au retrait azéotropique de quantités mineures d'eau. Le mélange est ensuite chauffé à 190°C. L'ampoule à brome est chargée avec une solution préparée séparément de sodium (3 g) dans l'alcool benzylique (70 mL). Cette solution est ajoutée par portions de 5 mL ce qui conduit à un reflux vigoureux du mélange réactionnel. Le méthanol et l'éthanol résultant sont retirés par distillation de manière semi-continue. La conversion est suivie par HPLC. Le mélange réactionnel est mis à refroidir à 150°C puis transféré sur un mélange de méthanol (0,85 L), d'eau (0,54 L) et d'acide acétique (10 mL). A 30°C, la cristallisation se produit rapidement. Le mélange est agité encore à la température ambiante pendant 1 h. Le produit est isolé par filtration. Le produit est séché sous pression réduite pour donner le composé **(4)** (113,30 g, 77 %) sous forme d'un solide blanc cassé.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,16 (s,CH<sub>3</sub>), 2,27 (s,CH<sub>3</sub>), 2,47 (t,CH<sub>2</sub>), 2,71 (t,CH<sub>2</sub>), 4,70 (s,CH<sub>3</sub>), 5,08 (s,CH<sub>2</sub>), 5,28 (s,CH<sub>2</sub>), 7,40 (m,10H), 8,60 (singulet large,NH<sub>2</sub>).

**d) Préparation du composé de formule (3) :**



Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec une solution de sodium (2,8 g) dans le méthanol (710 mL). A la température ambiante, une solution de composé **(4)** (111,00 g, 0,28 mol) dans le THF (430 mL) est ajoutée goutte à goutte en 10 min. Le mélange est agité encore pendant 1 h. La conversion est suivie par HPLC. Après addition d'acide acétique (7 mL), les produits volatils sont retirés sous pression réduite. Le produit visqueux brut est dissous dans l'éthanol (490 mL) et de l'eau (280 mL) est ajoutée. Le mélange résultant est agité pendant 1 h à 0°C et le produit précipité est isolé par filtration.

Le produit est lavé avec de l'éthanol/eau (250/250 mL) et séché sous pression réduite pour donner le composé **(3)** (53,31 g, 60 %) sous forme d'un solide blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,25 (s,CH<sub>3</sub>), 2,31 (s,CH<sub>3</sub>), 2,45 (t,CH<sub>2</sub>), 2,71  
5 (t,CH<sub>2</sub>), 3,67 (s,CH<sub>3</sub>), 5,30 (s,CH<sub>2</sub>), 7,40 (m,5H), 8,60 (singulet large, NH).

RP-HPLC :

HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN  
pendant 10 min puis 2 min avec 100% de ACN

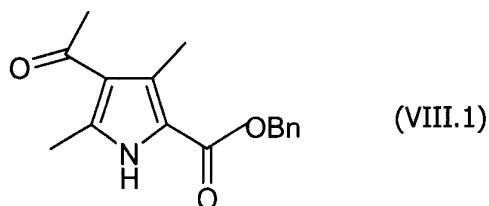
10 Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN

Rt : 8,53 min (>98%)

## PREPARATION 2

15 **Préparation du composé de formule (VIII.1) :**



Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux/tête de distillation, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé  
20 avec une solution de 4-acétyl-3,5-diméthyl-pyrrole-2-carboxylate d'éthyl (produit commercial, Alpha Aesar,Karlsruhe,DE, product n°. A 17365) (146,00 g, 0,70 mol) dans l'alcool benzylique (1,00 L) et chauffé à 120°C, ce qui conduit au retrait azéotropique de quantités mineures d'eau. Le mélange est ensuite chauffé à 190°C. L'ampoule à brome est chargée avec une solution préparée séparément de  
25 sodium (2 g) dans l'alcool benzylique (20 mL). Cette solution est ajoutée par portions de 5 mL, ce qui conduit à un reflux vigoureux du mélange réactionnel. Le méthanol et l'éthanol résultants sont retirés de manière semi-continue par distillation. La conversion est suivie par HPLC. Le mélange réactionnel est mis à refroidir à 150°C puis transféré sur un mélange de méthanol (0,96 L), d'eau

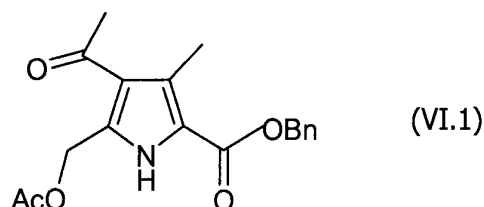
(0,66 L) et d'acide acétique (12 mL). Le mélange est refroidi à -10°C et agité encore à cette température pendant 1,5 h. Le produit précipité est isolé par filtration. Le produit est séché sous pression réduite pour donner le composé **(VIII.1)** (124,40 G, 65 %) sous forme d'un solide blanc cassé.

- 5 Voir l'appendice 7.2.1 pour les données analytiques de RMN de  $^1\text{H}$  du produit isolé.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,34 (s,CH<sub>3</sub>), 2,40 (s,CH<sub>3</sub>), 2,52 (s,CH<sub>3</sub>), 5,23 (s,CH<sub>2</sub>), 7,85 (m,5H), 9,55 (singulet large, NH)

### 10 PREPARATION 3

#### Préparation du composé de formule **(VI.1)** :



- Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec du composé **(VIII.1)** (66,84 g, 0,25 mol), de l'acide acétique (1,25 L) et de l'acétate de sodium (73,90 g, 1,51 mol). Pour obtenir une solution limpide, le mélange est chauffé à ~35°C puis mis à refroidir à la température ambiante. En 2 h, du chlorure de sulfuryle (32,4 mL, 0,40 mol) est ajouté tandis que la réaction est
- 20 contrôlée soigneusement vers la fin de l'addition, pour minimiser la formation de sous-produit par sur-réaction. A la température ambiante, des quantités supplémentaires d'acétate de sodium (50,0 g) sont ajoutées et le mélange est agité encore à la température ambiante pendant une nuit. De l'eau (500 mL) est ajoutée pour donner une solution limpide. Après addition d'un mélange eau-
- 25 méthanol 9-1 (4,5 L), le mélange réactionnel est agité encore à la température ambiante pendant 1 h avec précipitation du produit. Le produit est isolé par filtration et dissous par chauffage à reflux dans l'acétate d'éthyle (220 mL). Le mélange biphasique est retiré du bain d'huile et du méthanol (200 mL) est

ajouté sous agitation. Après agitation encore pendant 1 h à la température ambiante, le produit commence à cristalliser. Des quantités supplémentaires de méthanol (500 mL) sont ajoutées et le mélange agité est refroidi à -10°C. Le produit est isolé par filtration. Le produit est séché sous pression réduite pour  
 5 donner le composé **(VI.1)** (37,14 g, 45 %) sous forme d'un solide blanc.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,07 (s,CH<sub>3</sub>), 2,41 (s,CH<sub>3</sub>), 2,53 (s,CH<sub>3</sub>), 5,27 (s,CH<sub>2</sub>), 5,31 (s,CH<sub>2</sub>), 7,32 (m, 5H), 9,40 (singulet large, NH).

RP-HPLC :

HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

10 Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN pendant 10 min puis 2 min avec 100% de ACN

Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

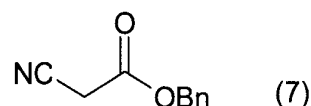
Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN

Rt : 7,89 min (>94%)

15

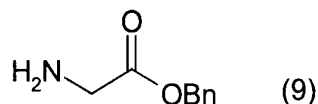
#### PREPARATION 4

##### Préparation du composé de formule (7) :



20

##### a) Préparation du composé de formule (9) :

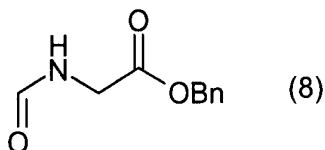


Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec de la glycine  
 25 (80,00 g, 1,07 mol), de l'alcool benzylique (700 mL) et de l'acide p-toluènesulfonique monohydraté (241 g, 1,27 mol). Le mélange blanc épais est chauffé à 100°C, ce qui conduit à la formation d'une solution limpide. Le mélange est agité encore à 100°C pendant 5 h. Le mélange est mis à refroidir à la température ambiante. Du diéthyloxy (4 L) est ajouté lentement ce qui conduit à

la précipitation du produit. Le produit est isolé par filtration, lavé à l'éther (3 x 0,3 L) et séché sous pression réduite à 60°C. Du fait de la conversion incomplète, le solide blanc est repris dans le toluène (2,3 L), de l'alcool benzylique (0,3 L) et de l'acide p-toluènesulfonique monohydraté (20 g) est ajouté. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 h tandis que l'eau est retirée en continu par le biais d'un appareil de Dean-Stark. Le mélange est mis à refroidir à la température ambiante. Du diéthyléther (1 L) est ajouté lentement et le mélange est refroidi à 0°C, ce qui conduit à la précipitation du produit. Le produit est isolé par filtration, lavé à l'éther (3 x 0,3 L) et séché sous pression réduite à 60°C pour donner le composé **(9)** (303,20 g, 84 %) sous forme d'un produit cristallin blanc.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ) : 2,28 (s,CH<sub>3</sub>), 3,90 (s,CH<sub>2</sub>), 5,25 (s,CH<sub>2</sub>), 7,15 et 7,39 (AB, 4H), 7,37 (m,5H).

#### b) Préparation du composé de formule **(8)** :



15

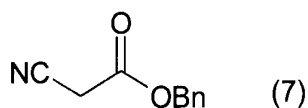
Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec du formiate de méthyle (700 mL), du composé **(9)** (303,0 g, 898,0 mmol) et de la triéthylamine (137 mL, 1 mol). Le mélange est chauffé à reflux pendant 22 h. La conversion est suivie par HPLC. Le mélange hétérogène est concentré sous pression réduite pour donner une huile (429 g). Le produit est dissous dans le dichlorométhane (1,5 L), lavé avec du bicarbonate (2 x 0,5 L) et de l'eau (0,5 L). La phase aqueuse combinée est ré-extraite avec du dichlorométhane (0,5 L). La phase organique combinée est séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrée et concentrée sous pression réduite (40 mbar, 45°C, 1 h) pour donner le composé **(8)** (149,2 g, 86 %) sous forme d'une huile jaune-orange.

25

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 4,12 (d,CH<sub>2</sub>), 5,19 (s,CH<sub>2</sub>), 6,33 (singulet large, NH), 8,23 (s, CHO).

30

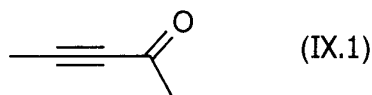
#### c) préparation du composé de formule **(7)** :



- Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec le composé **(8)** (129,7 g, 671,3 mmol) et du dichlorométhane (1 L). Le mélange est refroidi à 0°C.
- 5 De la triéthylamine (234 mL, 1678 mmol) est ajoutée pour donner une solution jaune. POCl<sub>3</sub> (102,9 g, 671,3 mmol) est ajouté en 50 min tandis que la température est maintenue entre 0 et 5°C. Le mélange est agité encore pendant 2 h tandis qu'il est chauffé à la température ambiante. Une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (134 g) dans l'eau (600 mL) est ajoutée lentement et avec précaution par petites
- 10 portions entre 25 et 30°C. Après l'addition complète, le mélange est agité encore pendant 1 h. De l'eau (1 L) est ajoutée et les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec de l'eau (0,2 L). La phase aqueuse combinée est ré-extraite avec du dichlorométhane (0,5 L). La phase organique combinée est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner une huile
- 15 brune (180 g). La chromatographie est réalisée sur silice (500 g), avec élution avec du dichlorométhane. Les fractions contenant le produit sont regroupées et concentrées sous pression réduite pour donner une huile jaune-orange. Le stockage à -10°C permet la cristallisation du composé **(7)** (101,9 g, 87 %) pour former un produit stable.
- 20 RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : ,22 (s,CH<sub>2</sub>), 5,23 (s,CH<sub>2</sub>), 7,38 (s,5H).

## PREPARATION 5

### Préparation du composé de formule (IX.1) :



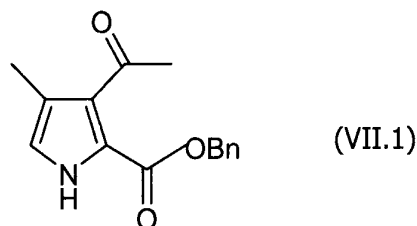
- 25 Un ballon Keller de 4,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec du trichlorure d'aluminium (297,00 g, 2,23 mol) et du dichlorométhane (2,3 L) et refroidi à 0°C. Une solution de triméthylsilylpropyne (250,00 g, 2,23 mol) et de chlorure d'acétylène (0,16 L, 2,23 mol) dans le dichlorométhane (0,4 L) a été ajoutée à la

suspension jaune clair en 1,5 h en maintenant la température entre 0 et 5°C. La solution brune avec une certaine quantité de sel précipité est mise à chauffer à la température ambiante. La solution brun rouge résultante est versée dans la glace/eau (2 L). Les couches sont séparées et la phase aqueuse extraite avec du dichlorométhane (0,5 L). La phase organique combinée est lavée avec de l'eau (0,5 L), séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner un liquide vert-noir (558 g). Le produit est distillé à 180 mbar pour donner une fraction (~160 g) bouillant entre 64 et 70°C. Ce produit est distillé de nouveau à 210 mbar pour donner le composé **(IX.1)** (90,30 g, 49 %) sous forme d'un liquide incolore présentant un point d'ébullition entre 81 et 85°C.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,02 (s,CH<sub>3</sub>), 2,31 (s,CH<sub>3</sub>).

## PREPARATION 6

### Préparation du composé de formule (VII.1) :



15

Un ballon Keller de 1 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé successivement avec le composé **(7)** (101,90 g, 0,58 mmol), du dioxane (0,5 L) et le composé **(8)** (52,53 g, 0,64 mol). Par addition de méthyldiphénylphosphine (38,4 g, 0,19 mol), la réaction devient très exothermique.

20

Le mélange réactionnel devient foncé et est chauffé à 100°C pendant 1 h. La conversion est suivie par HPLC. Les produits volatils sont retirés sous pression réduite. L'huile brune brute (209 g) est purifiée par chromatographie sur silice (2,1 kg) en éluant avec un mélange toluène/acétate d'éthyle (8/1). Les fractions contenant le produit pur sont combinées et les produits volatils sont retirés sous pression réduite pour donner le composé **(VII.1)** (73,49 g, 49 %) sous forme d'une huile sirupeuse brun clair.

25

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,13 (s,CH<sub>3</sub>), 2,54 (s,CH<sub>3</sub>), 5,32 8s,CH<sub>2</sub>), 6,68 (d, CH), 7,38 (m,5H), 9,20 (singulet large, NH).

RP-HPLC :

HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

5 Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN pendant 10 min puis 2 min avec 100% de ACN

Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

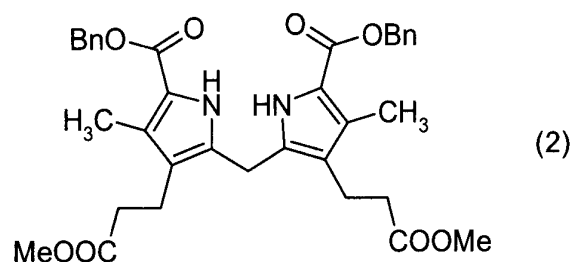
Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN

Rt : 7,55 min (>91%)

10

## PREPARATION 7

### Préparation du pyrrométhane de formule (2) :



15 Un ballon Keller de 4,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec le composé **(3)** (52,0 g, 165,0 mmol) et du diéthyléther (1,5 L). Une solution de brome (11,0 mL, 214,0 mmol) dans le diéthyléther (0,5 L) fraîchement préparée est ajoutée goutte à goutte en 20 min à la température ambiante pour produire une solution orange-brun. La conversion est suivie par HPLC. Si nécessaire, des quantités supplémentaires de brome sont ajoutées. Le mélange est agité encore à la température ambiante. Les produits volatils sont retirés sous pression réduite et le résidu gris brun est dissous dans le méthanol (364 mL). La solution est chauffée à ~50°C jusqu'à ce que la conversion complète soit obtenue, (déterminée par HPLC

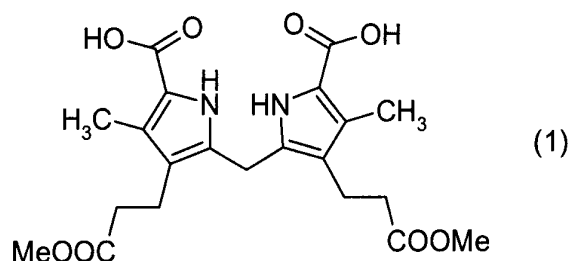
20 après environ 11 h). Le mélange réactionnel sombre est concentré sous pression réduite jusqu'à ce que le produit commence à cristalliser. Le produit précipité est isolé par filtration et lavé avec du méthanol (0,2 L). Le produit brut est recristallisé par mise en suspension dans le diéthyléther (0,6 L) et chauffage à reflux, tandis

que de l'heptane (1,8 L) est ajouté et le chauffage est continué pour maintenir le mélange à reflux pendant 15 min supplémentaires. Le mélange est mis à refroidir à la température ambiante et le produit est isolé par filtration. Le produit est séché pour donner le composé **(2)** (31,70 g, 63 %) sous forme d'une poudre gris clair.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,21 (s, deux  $\text{CH}_3$ ), 2,43 (t, deux  $\text{CH}_2$ ), 2,68 (t, deux  $\text{CH}_2$ ), 3,50 (s, deux  $\text{CH}_3$ ), 3,89 (s,  $\text{CH}_2$ ), 5,17 (s, deux  $\text{CH}_2$ ), 7,20 (m, 10H), 9,00 (singulet large, deux NH)

### PREPARATION 8

- 10 **Préparation du pyrrométhane de formule (1) :**

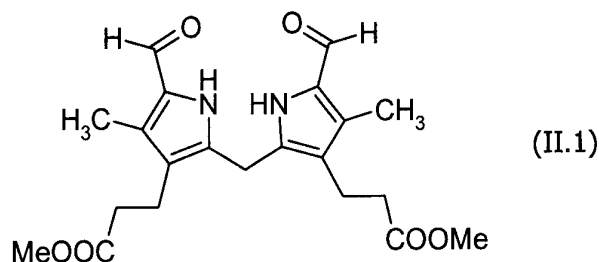


- Un appareil d'hydrogénation basse pression est chargé avec le composé **(2)** (30,7 g, 49,9 mmol), du THF (400 mL) et du catalyseur Pd/C à 10 % (1,5 g, A027). L'hydrogénation a lieu à la température ambiante sous une atmosphère de pression d'hydrogène en 3 h. De l'ammoniac 2N (0,1 L) est ajouté au mélange réactionnel et le catalyseur est retiré par filtration. Le filtrat est ajusté à pH ~7 par addition d'acide acétique (60 mL). Le solvant est retiré sous pression réduite. Le produit précipité est isolé par filtration pour donner après séchage le composé **(1)** (21,7 g, quant.) sous forme d'une poudre blanche.

- 20 RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2,18 (s, deux  $\text{CH}_3$ ), 2,20 (t, deux  $\text{CH}_2$ ), 2,59 (t, deux  $\text{CH}_2$ ), 3,60 (s, deux  $\text{CH}_3$ ), 3,82 (s,  $\text{CH}_2$ )

### PREPARATION 9

#### Préparation du pyrrométhane de formule (II.1) :



Un ballon Keller de 1 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec de l'acide trifluoroacétique (190 mL) et refroidi à 0°C. Le composé **(1)** (20,0 g, 46,0 mmol) est ajouté par petites portions en 10 min à 0°C. Le mélange est agité encore à 0°C pendant 1 h. La conversion est suivie par HPLC. De l'orthoformate de triméthyle (57 mL) est ajouté goutte à goutte en 30 min tandis que la température est maintenue entre 0 et 5°C. Le mélange réactionnel est agité encore pendant 1 h à 0°C puis versé sur de l'eau (1,7 L). Le mélange est agité vigoureusement pendant 10 min. Le produit brut précipité est isolé par filtration et lavé à l'eau (0,3 L) sous forme d'une poudre orange. Le produit brut est trituré dans l'éthanol (0,2 L) et l'ammoniac (0,4 L). Le mélange est agité pendant 30 min à la température ambiante et le produit est isolé par filtration et lavé à l'eau (0,3 L) sous forme d'une poudre jaune foncé. Le produit est chauffé à reflux dans le méthanol (0,4 L) pendant 10 min. Le mélange est mis à refroidir à la température ambiante et le produit est isolé par filtration et lavé avec du méthanol froid (0,1 L). Le produit est séché sous pression réduite pour donner le composé **(II.1)** (15,30 g, 83 %) sous forme d'une poudre jaune clair.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,30 (s, deux  $\text{CH}_3$ ), 2,53 (t, deux  $\text{CH}_2$ ), 2,81 (t, deux  $\text{CH}_2$ ), 3,72 (s, deux  $\text{CH}_3$ ), 4,06 (s,  $\text{CH}_2$ ), 9,46 (s, deux CHO), 10,43 (singulet large, deux NH).

RP-HPLC :

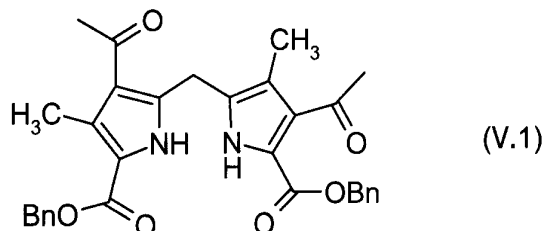
HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN pendant 10 min puis 2 min avec 100% de ACN

Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN

Rt : 6,78 min (>96%)

**PREPARATION 10****Préparation du pyrrométhane de formule (V.1) :**

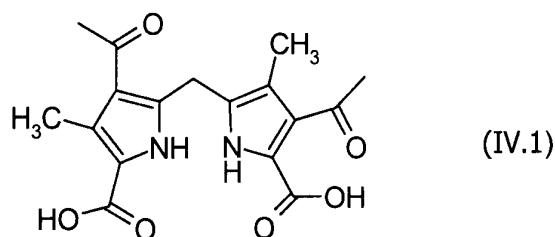
- 5 Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec le composé **(VII.1)** (50,0 g, 194,4 mmol), le composé **(VI.1)** (51,3 g, 155,6 mmol) et du dichloroéthane (1,1 L). Le mélange est chauffé à 40°C pour donner une solution rouge-orange. De l'éthérate de  $\text{HBF}_4$  (2,35 mL (54 %), 9,3 mmol) est ajouté et le
- 10 mélange est chauffé rapidement à 90°C. La conversion est suivie par HPLC. Au bout de 1 h, le mélange est refroidi rapidement à la température ambiante et versé sur une solution de bicarbonate saturé (0,5 L). Les couches sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichloroéthane (0,5 L). Les extraits organiques combinés sont séchés ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrés, agités avec du Norrit C (2 g),
- 15 filtrés et concentrés totalement sous pression réduite pour donner un sirop collant brun (96,5 g). Le produit brut est dissous dans du méthanol (0,3 L), concentré sous pression réduite et dissous de nouveau dans le méthanol (150 mL). Des cristaux de germination sont ajoutés et le mélange est laissé au repos pendant 15 h à la température ambiante tandis que le produit cristallise. Le surnageant est
- 20 retiré et les cristaux (fraction K1, 34,3 g) sont lavés avec du méthanol. Les fractions de méthanol combinées sont concentrées totalement sous pression réduite et chromatographiées sur silice (420 g) avec élution avec de l'hexane/acétate d'éthyle (2/1). Les fractions contenant le produit sont regroupées et concentrées sous pression réduite. Le produit est recristallisé comme
- 25 précédemment dans le méthanol pour donner une fraction K2 (16,7 g). Le surnageant est de nouveau chromatographié sur silice (400 g) avec élution avec de l'hexane/acétate d'éthyle (2/1). Les fractions contenant le produit sont regroupées et concentrées sous pression réduite. Le produit est recristallisé

comme précédemment dans le méthanol pour donner une fraction K3 (3,7 g). Les fractions de produit (K1 - K3) sont combinées, dissoutes dans le toluène et totalement concentrées sous pression réduite. Après séchage sous pression réduite à 50°C pendant 1 h, le composé **(V.1)** (54,7 g, 68 %) est récupéré sous  
5 forme de cristaux blanc cassé.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,09 (2,09,CH<sub>3</sub>), 2,49 (s, CH<sub>3</sub>), 2,50 (s,CH<sub>3</sub>), 2,58 (s,CH<sub>3</sub>), 4,04 (s, CH<sub>2</sub>), 5,27 (s,CH<sub>2</sub>), 5,29 (s, CH<sub>2</sub>), 7,35 (m, 10H), 10,5 (singulet large, NH).

## 10 PREPARATION 11

### Préparation du pyrrométhane de formule (IV.1) :

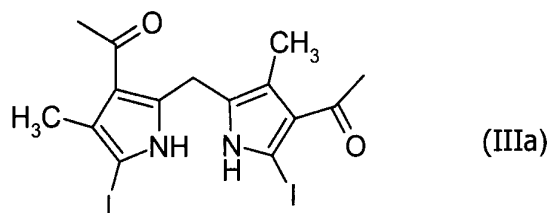


Un appareil d'hydrogénation basse pression est chargé avec le composé **(V.1)** (54,3 g, 103,1 mmol), du tétrahydrofurane (700 mL), de la triéthylamine (20,8 g, 206,2 mmol) et du catalyseur Pd/C à 10 % (2,75 g). L'hydrogénation a  
15 lieu à la température ambiante sous une atmosphère de pression d'hydrogène en 3 h. Le catalyseur est retiré par filtration. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Après séchage sous pression réduite à 45°C pendant 0,5 h, le composé **(IV.1)** (54,7 g, quant.) est récupéré sous forme d'une mousse blanc cassé sous  
20 forme d'un sel de mono-triéthylamine contenant des quantités résiduelles de toluène et de THF.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1,97 (s,CH<sub>3</sub>), 2,38 (s, CH<sub>3</sub>), 2,52 (s, deux CH<sub>3</sub>), 4,14 (s, CH<sub>2</sub>)

## 25 PREPARATION 12

### Préparation du pyrrométhane de formule (IIIa) :



Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec NaHCO<sub>3</sub> solide (55,6 g, 662,0 mmol), de l'eau (900 mL) et de l'éthanol (300 mL). Une solution du composé **(IV.1)** (54,3 g, 101,9 mmol) dans l'éthanol (300 mL) est ajoutée. A la température ambiante, une solution d'iode (64,7 g, 254,9 mmol) dans l'éthanol (400 mL) est ajoutée pour donner un mélange hétérogène brun. Un certain moussage et une exothermie atténuée sont observés. La conversion est suivie par HPLC. Le mélange réactionnel est agité encore à la température ambiante pendant 5 h. Le mélange réactionnel est dilué à l'eau (0,1 L) et le produit précipité est isolé par filtration. Le précipité est lavé avec de l'eau (3 x 0,1 L), de l'éthanol (2 x 0,1 L) et de l'éther (2 x 0,1 L). Après séchage des cristaux de produit sous pression réduite à 60°C, le composé **(III.1)** (48,1 g, 92 %) est récupéré sous forme de cristaux rouge clair.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) : 2,06 (s, CH<sub>3</sub>), 2,15 (s, CH<sub>3</sub>), 2,33 (s, CH<sub>3</sub>), 4,08 (s, CH<sub>2</sub>)

RP-HPLC :

HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN pendant 10 min puis 2 min avec 100% de ACN

Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

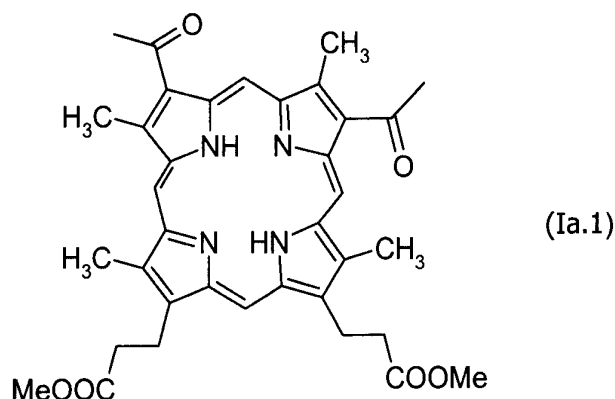
Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN

Rt : 8,13 min (>92%)

25

### PREPARATION 13

**Préparation de la porphyrine de formule (Ia.1) :**



Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec de l'anhydride d'acide acétique (290 mL), de l'acide acétique (1,8 L) et de l'acide trifluorométhanesulfonique (4,95 mL, 56,77 mmol). A la température ambiante, une solution sensiblement homogène du composé **(II.1)** (12,00 g, 29,82 mmol) et du composé **(IIIa)** (14,48 g, 28,40 mmol) dans l'acide acétique (400 mL) est ajoutée en 5 min ce qui conduit à une solution rouge sang. Aucune exothermie n'est observée. Le mélange est agité encore à la température ambiante pendant 1 h avec la formation d'un certain précipité. La conversion est suivie par HPLC. Une solution de NaOAc (9,4 g) dans l'acide acétique (100 mL) est ajoutée pour donner une solution brun foncé. Au bout de 10 min, les produits volatils sont retirés sous pression réduite et séchés sous pression réduite pendant 1,5 h à 50°C. Le résidu sombre est repris dans le dichlorométhane (300 mL), l'eau (500 mL) sans mélange vigoureux. La couche organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (0,3 L). La phase organique combinée est séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrée et concentrée pour donner un produit cristallin noir (31,3 g). Le mélange est dissous dans le dichlorométhane et appliqué sur une colonne de gel de silice (1 kg) garni de dichlorométhane/acétone (95/5). Le produit est élué avec un gradient de 95/5 à 90/10. Les fractions contenant le produit sont regroupées et concentrées totalement sous pression réduite. Le composé **(Ia.1)** (9,97 g, 55 %) est récupéré sous forme de cristaux violet-noir.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,15 (deux t, deux CH<sub>2</sub>), 3,17 (s, CH<sub>3</sub>), 3,25 (s, CH<sub>3</sub>), 3,39 (s, CH<sub>3</sub>), 3,50 (s, CH<sub>3</sub>), 3,60 (s, CH<sub>3</sub>), 3,64 (s, CH<sub>3</sub>), 3,65 (s, CH<sub>3</sub>), 3,71

(s,CH<sub>3</sub>), 4,22 (deux t, deux CH<sub>2</sub>), 9,50 (s, CH), 9,59 (s, CH), 10,43 (s, CH), 10,46 (s, CH).

RP-HPLC :

HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

5 Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN pendant 10 min puis 3 min avec 100% de ACN

Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

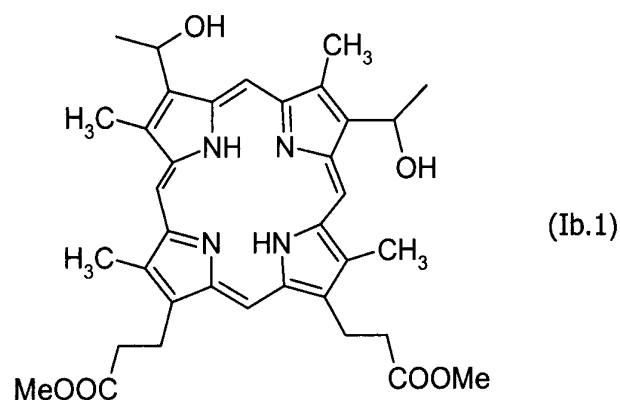
Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN

Rt : 11,66 min (>93%)

10

#### PREPARATION 14

##### Préparation de la porphyrine de formule (Ib.1) :



Un ballon Keller de 1 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre,  
 15 d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec le composé **(Ia.1)** (9,86 g, 15,84 mmol), du dichlorométhane (500 mL) et du méthanol (24 mL). NaBH<sub>4</sub> (3,00 g, 79,32 mmol) est ajouté par portion au mélange brun rouge. Un certain moussage est observé. La réaction est suivie étroitement par HPLC. Au bout de 80 min, le mélange est versé sur un mélange d'eau (500 mL) et  
 20 de HCl 4N (80 mL). Un dégagement gazeux est observé. Le mélange est neutralisé par addition de NaHCO<sub>3</sub> solide. Les couches sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 300 mL). Les extraits organiques combinés sont séchés (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrés et concentrés sous pression réduite. Après séchage sous pression réduite à 50°C pendant 0,5 h, le composé **(Ib.1)** sous la forme d'un

mélange de deux stéréoisomères (9,58 g, 96 %) est récupéré sous forme de cristaux violet-noir.

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,92(m,6H, deux  $\text{CH}_3$ ), 3,16 (m,4H, deux  $\text{CH}_2$ ), 3,28, 3,30, 3,33 and 3,35 (4s, 6H, deux  $\text{CH}_3$ ), 3,43 (s,6H, deux  $\text{CH}_3$ ), 3,66 (s,6H, deux  $\text{CH}_3$ ), 4,20 (m,4H, deux  $\text{CH}_2$ ), 6,05 (m, 2H, deux CH), 9,73, 9,74, 9,75, 9,76, 10,00, 10,02, 10,08 et 10,10 (8s, total 4H, quatre CH).

RP-HPLC :

HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN pendant 10 min puis 3 min avec 100% de ACN

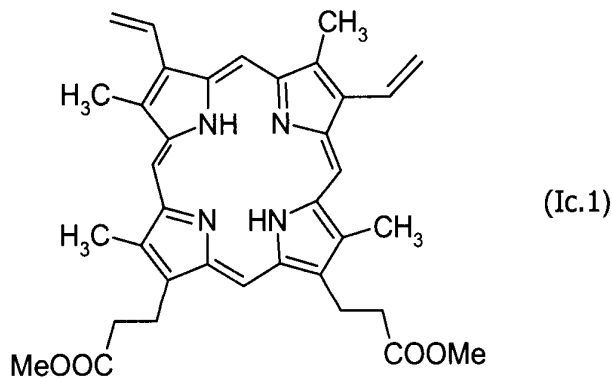
Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN

Rt : 7,90 min., 51% et 8,01 min., 49%

## 15 PREPARATION 15

### Préparation de la porphyrine de formule (Ic.1) :

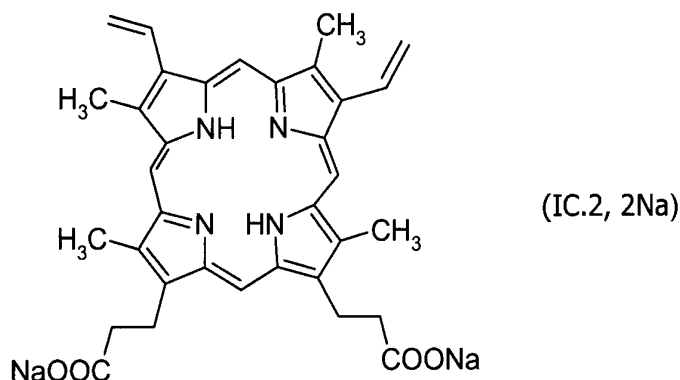


Un ballon de Keller de 1 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec le composé **(Ib.1)** (9,48 g, 15,12 mmol) et du DMF (400 mL) et le mélange est dégazé avec de l'argon. Du chlorure de benzoyle (45,0 mL, 387,9 mmol) est ajouté et le mélange est chauffé rapidement à 100°C. Le mélange est agité encore à 100°C pendant 1 h. La conversion est suivie par HPLC. Le mélange réactionnel est refroidi rapidement et les produits volatils sont retirés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans le dichlorométhane (0,3 L) et agité vigoureusement avec

- un mélange d'eau/méthanol (0,3 L). Les couches sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 x 0,2 L). Les extraits organiques combinés sont lavés avec du bicarbonate (0,3 L), séchés ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et filtrés. Le filtrat est traité avec de la silice (20 g) et filtré. Du méthanol (50 mL) est ajouté et
- 5 le mélange est ensuite concentré sous pression réduite tandis qu'une cristallisation se produit vers la fin pour donner un produit violet-noir (20 g). Le produit est trituré avec du méthanol à 50°C pendant 0,5 h. Après refroidissement à la température ambiante, du chloroforme (2 mL) est ajouté et le produit est isolé par filtration. Après séchage sous pression réduite à 50°C pendant 15 h, le composé
- 10 **(Ic.1)** (6,34 g, 77 %) est récupéré sous forme de cristaux brillants violet-noir.
- RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,23 (t, deux  $\text{CH}_3$ ), 3,52 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3,54 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3,58 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3,64 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3,64 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3,65 (s,  $\text{CH}_3$ ), 3,66 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4,32 (t, deux  $\text{CH}_2$ ), 6,11-6,34 (m, 4H, deux  $\text{CH}_2=$ ), 8,10-8,23 (m, 2H, deux  $\text{CH}=$ ), 9,85, 9,86, 9,97 and 9,98 (4s, 4CH).
- 15 RP-HPLC :
- HP Hypersil BDS-C18, 125\*4mm, 25°C
- Solvants avec 0,1% de TFA : acétonitrile (ACN)-Eau : de 1 à 100% de ACN pendant 10 min puis 6 min avec 100% de ACN
- Débit : 1mL/min, détection à 220 nm
- 20 Echantillon : 1mg/1,5ml de ACN
- Rt : 12,43 min (>97%)

## PREPARATION 16

- 25 **Préparation de la porphyrine de formule (IC.2, 2Na) :**



Un ballon Keller de 2,5 L équipé d'un réfrigérant à reflux, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et d'un conduit à argon est chargé avec le composé

5 **(Ic.1)** (6,30 g, 10,67 mmol) et du dichlorométhane (200 mL). Le produit est dissous par chauffage à 40°C. A 40°C, successivement, du méthanol (400 mL) est ajouté puis NaOH 4N (200 mL). La formation d'un précipité est observée. Le mélange est chauffé à reflux. La conversion est suivie par HPLC. Les produits volatils organiques sont retirés sous pression réduite. La suspension est filtrée sur

10 un filtre en fibre de verre. Le produit est lavé avec de l'eau (3 x 0,1 L), du méthanol (3 x 30 mL) et du diéthyléther (2 x 30 mL). Après séchage sous pression réduite à 70°C pendant 2 h puis à 40°C pendant 15 h, le composé **(Ic.2, 2Na)** (6,06 g, 94 %) est récupéré sous forme d'un produit solide violet-noir.

RMN <sup>1</sup>H (300MHz, TFA-D<sub>1</sub>) : 3,45 (deux t, deux CH<sub>2</sub>), 3,82 (s,CH<sub>3</sub>), 3,85 (s,CH<sub>3</sub>),

15 3,88 (s,CH<sub>3</sub>), 3,91 (s,CH<sub>3</sub>), 4,73 (deux t, deux CH<sub>2</sub>), 6,43-6,70 (m, 4H, deux CH<sub>2</sub>=), 8,28-8,40 (m, 2H, deux CH=), 11,08, 11,11, 11,15, and 11,27 (4s,4CH).

RP-HPLC :

HP Hypersil BDS-C C18, 125\*4mm, 25°C

Solvants: acétonitrile (ACN) avec 0,1% de TFA -Eau avec 0,1% de TFA: de 1

20 à 100% de ACN pendant 10 min puis 6 min avec 100% de ACN

Débit : 1mL/min, détection à 220 nm

Echantillon : 0,1mg/1,5ml de AcOH/DMF

Rt : 9,85 min (>98,5%)

## Analyse élémentaire

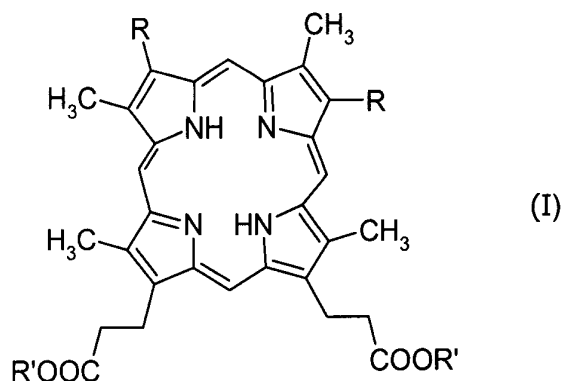
|     | Théorie pour C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Na <sub>2</sub> (MW 606.63) | Résultat    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| C   | 67,32 +/-0,3% m/m                                                                                      | 64,91 % m/m |
| H   | 5,32 +/-0,3% m/m                                                                                       | 5,38 % m/m  |
| N   | 9,24 +/-0,3% m/m                                                                                       | 8,94 % m/m  |
| Eau |                                                                                                        | 3,56 % m/m  |
| Na  | 7,58 m/m                                                                                               | 7,15 % m/m  |

Avec des mesures ajustées après ajout de 1,24 mol d'eau (quantité d'eau mesurée par titrage Karl-Fisher) par mol de produit.

|     | Théorie pour<br>C <sub>34</sub> .H <sub>32</sub> .N <sub>4</sub> .O <sub>4</sub> .Na <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O <sub>1,24</sub><br>(MW 636.54) | Résultat    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| C   | 64,93 +/-0,3% m/m                                                                                                                                  | 64,91 % m/m |
| H   | 5,28 +/-0,3% m/m                                                                                                                                   | 5,38 % m/m  |
| N   | 8,91 +/-0,3% m/m                                                                                                                                   | 8,94 % m/m  |
| Eau | 3,56 m/m                                                                                                                                           | 3,56 % m/m  |
| Na  | 7,31 m/m                                                                                                                                           | 7,15 % m/m  |

**REVENDECATIONS**

**1** - Procédé de préparation d'une porphyrine de formule (I), éventuellement sous la forme d'un sel :



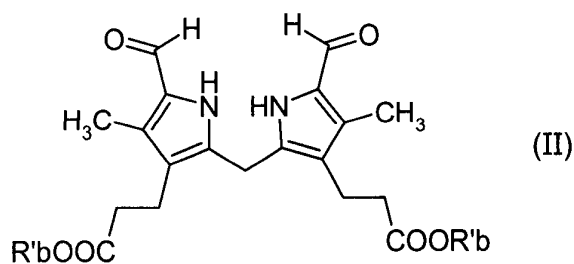
5 dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'\text{a}$  avec  $\text{R}'\text{a}$  qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,
- $\text{R}'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{R}'\text{b}$  choisi parmi méthyle,

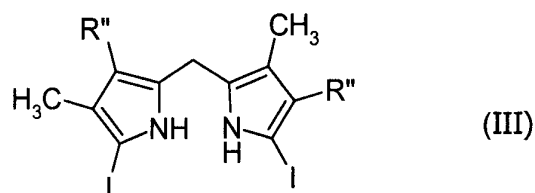
10 éthyle, n-propyle ou i-propyle,

comprenant :

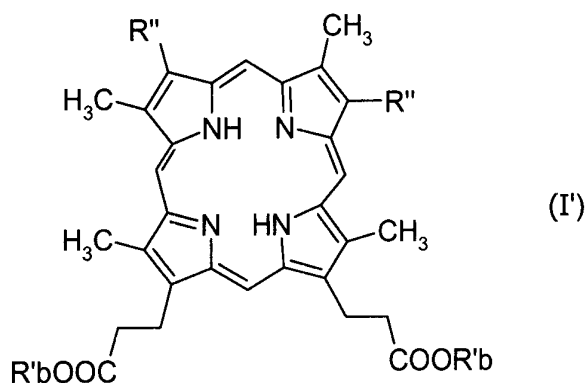
- une étape de condensation, en milieu acide, entre un dipyrrométhane de formule (II) :



15 dans laquelle  $\text{R}'\text{b}$  est tel que défini précédemment pour (I), et un dipyrrométhane de formule (III) :



dans laquelle R'' représente R tel que défini précédemment pour (I) ou un groupe précurseur de R, pour former la porphyrine de formule (I') :



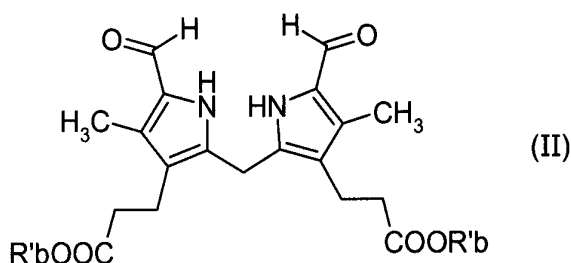
dans laquelle R'' et R'b sont tels que définis précédemment pour (II) et (III),

5 suivie :

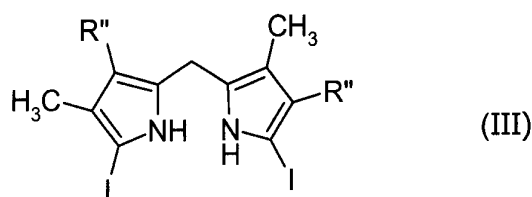
- lorsque R'' est différent de R, de la transformation du groupe R'' en R,
- lorsque R'=H, d'une élimination du groupe R'b pour former une fonction -COOH, éventuellement sous forme de sel.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est mis en  
10 œuvre pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi : -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR'a avec R'a qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle.

3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est mis en  
15 œuvre pour la préparation d'un composé de formule (I) dans laquelle R représente un groupe -CH=CH<sub>2</sub>, comprenant :  
une étape de condensation, en milieu acide, entre un dipyrrométhane de formule (II) :



20 dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I),  
et un dipyrrométhane de formule (III) :



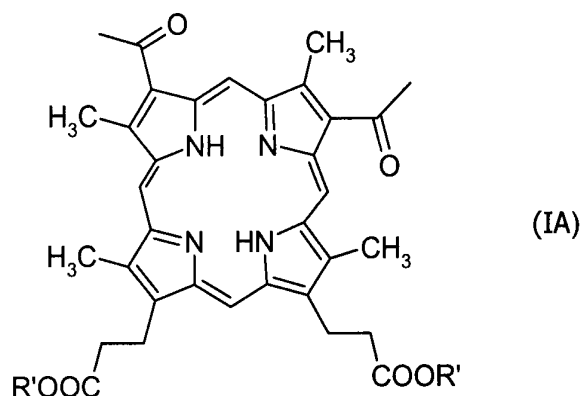
dans laquelle R'' est un groupe précurseur de R, suivie de la transformation du groupe R'' en R,

et lorsque R'=H, d'une élimination du groupe R'b pour former une fonction -COOH, éventuellement sous forme de sel.

**4 -** Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que R'' est un groupe -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub> ou -C(O)CH<sub>3</sub>,

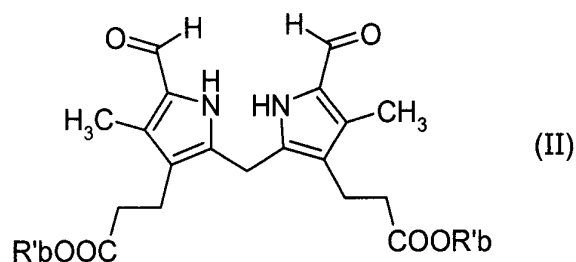
**5 -** Procédé selon la revendication 3 ou 4 caractérisé en ce que R'' est un groupe -CH(OH)CH<sub>3</sub> ou -C(O)CH<sub>3</sub>.

**6 -** Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre pour la préparation d'un composé de formule (IA) :

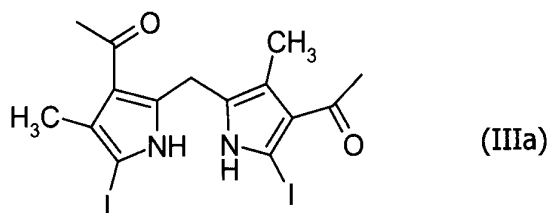


dans laquelle R' est tel que défini pour (I), ou un de ses sels, par exemple, avec un métal alcalin,

par couplage du pyrrométhane de formule (II) :



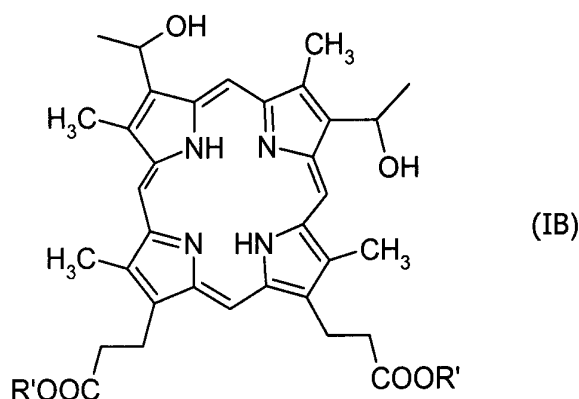
dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I),  
et un dipyrrométhane de formule (IIIa) :



suivi, dans le cas où R' représente un atome d'hydrogène, d'une étape de déprotection de la fonction -COOH par hydrolyse,  
ou, éventuellement dans le cas où le composé (IA) à former est sous la forme  
5 d'un sel avec un métal alcalin, d'une étape de saponification.

**7 -** Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que R'b est un groupe méthyle.

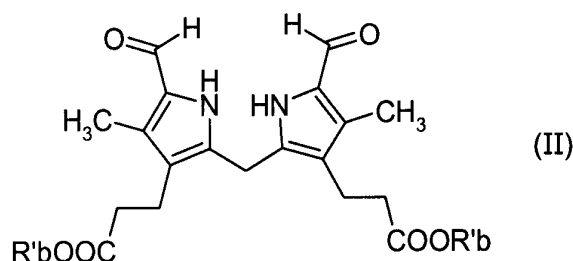
**8 -** Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre pour la préparation d'un composé de formule (IB) :



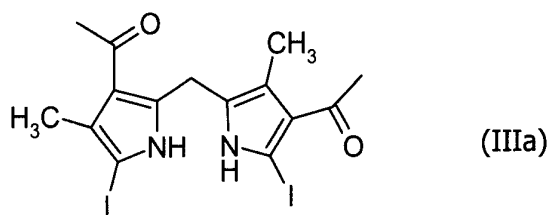
10

dans laquelle R' est tel que défini pour (I), ou un de ses sels, par exemple, avec un métal alcalin,

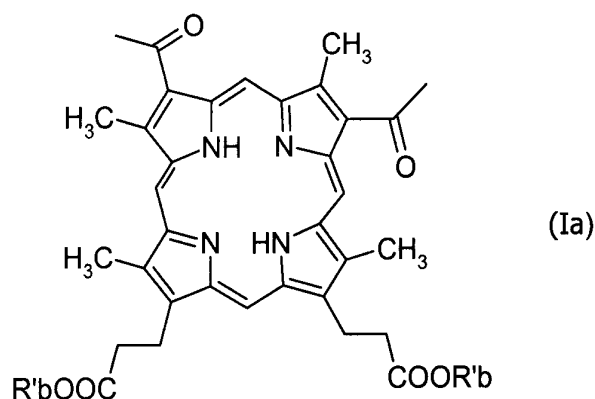
par couplage du pyrrométhane de formule (II) :



15 dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I),  
et un dipyrrométhane de formule (IIIa) :

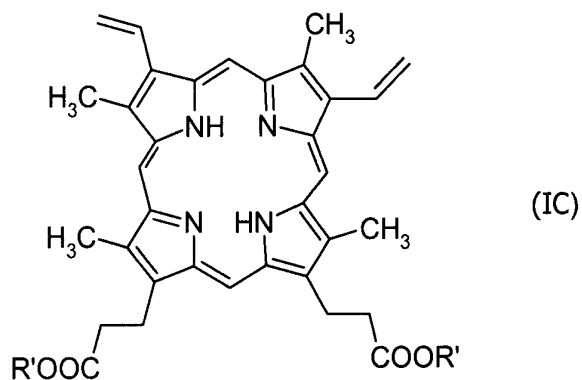


pour former le composé de formule (Ia) :



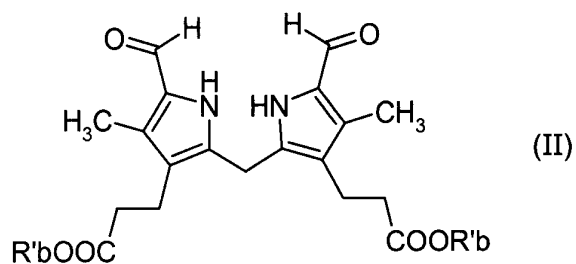
dans laquelle R'b est tel que défini pour (I)

- 5 suivi, d'une réduction de la fonction  $-C(O)CH_3$  en  $-CH(OH)CH_3$ ,  
et, dans le cas où R' représente un atome d'hydrogène, d'une étape de  
déprotection de la fonction  $-COOH$ , par hydrolyse,  
ou bien, dans le cas où le composé (IB) à former est sous la forme d'un sel avec  
un métal alcalin, d'une étape de saponification.
- 10 **9 -** Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que la réduction  
de la fonction  $-C(O)CH_3$  est réalisée en présence d'un hydrure, de préférence, un  
borohydrure tel que  $NaBH_4$  ou  $BH_3$ .
- 10 -** Procédé selon la revendication 8 ou 9 caractérisé en ce que la  
réduction de la fonction  $-C(O)CH_3$  est réalisée dans le dichlorométhane en  
15 présence de méthanol, de préférence à une température comprise entre 0 et  
60°C, préférentiellement entre 20 et 30°C.
- 11 -** Procédé selon l'une des revendications 1 et 3 à 5 caractérisé en ce  
qu'il est mis en œuvre pour la préparation du composé de formule (IC) :



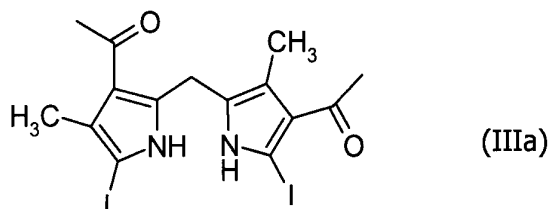
dans laquelle R' est tel que défini pour (I), ou un de ses sels, par exemple, avec un métal alcalin,

par couplage du pyrrométhane de formule (II) :

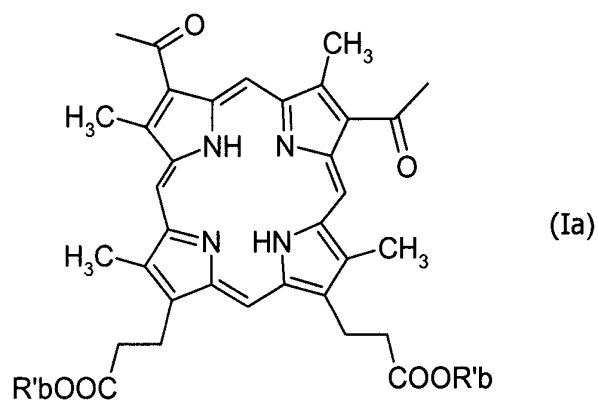


5

dans laquelle R'b est tel que défini précédemment pour (I),  
et un dipyrrométhane de formule (IIIa) :



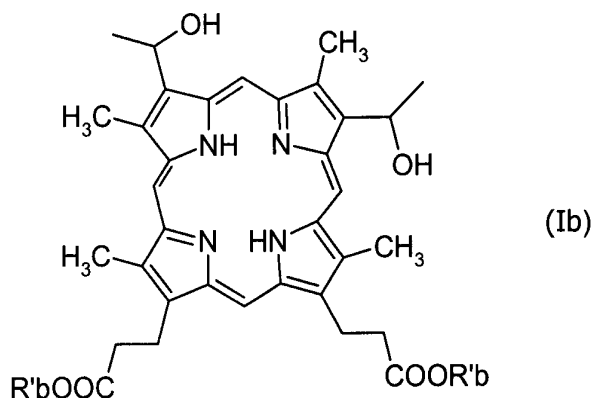
10 pour former le composé de formule (Ia) :



dans laquelle R'b est tel que défini pour (I),

suivi :

- d'une réduction de la fonction  $-C(O)CH_3$ , conduisant à la formation de la porphyrine de formule (Ib) :



5

dans laquelle R'b est tel que défini pour (I),

- suivi d'une réaction d'élimination transformant les groupes  $-CH(OH)CH_3$  en  $-CH=CH_2$ ,
  - et, dans le cas où R' représente un atome d'hydrogène, d'une étape de
- 10 déprotection de la fonction  $-COOH$  par hydrolyse,
- ou, dans le cas où le composé (IC) à former est sous la forme d'un sel avec un métal alcalin, d'une étape de saponification.

**12** - Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que la réaction d'élimination transformant les groupes  $-CH(OH)CH_3$  en  $-CH=CH_2$  est réalisée en

15 présence d'un halogénure d'acide, de préférence un chlorure d'acide tel que le chlorure de benzoyl.

**13** - Procédé selon la revendication 11 ou 12 caractérisé en ce que la réaction d'élimination transformant les groupes  $-CH(OH)CH_3$  en  $-CH=CH_2$ , est réalisée dans un solvant polaire aprotique tel que le DMSO, l'acétone ou de

20 préférence le DMF, de préférence à une température de 50 à 200°C pendant une durée de 30 minutes à 3 heures, et préférentiellement à une température de 80 à 120°C pendant une durée de l'ordre d'une heure.

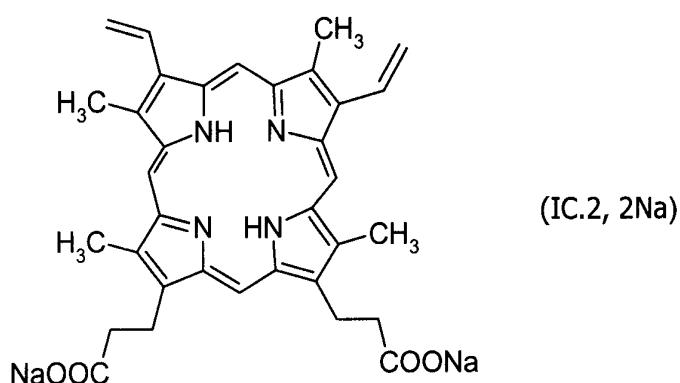
**14** - Procédé selon l'une des revendications 11 à 13 caractérisé en ce que la réduction de la fonction  $-C(O)CH_3$  est réalisée en présence d'un hydrure, de

25 préférence, un borohydrure tel que  $NaBH_4$  ou  $BH_3$ .

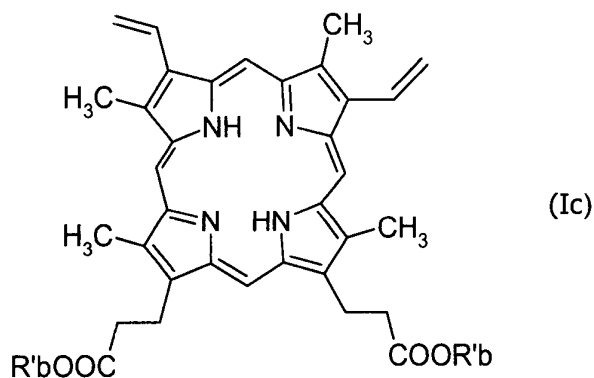
**15** - Procédé selon l'une des revendications 11 à 14 caractérisé en ce que la réduction de la fonction  $-C(O)CH_3$  est réalisée dans le dichlorométhane en présence de méthanol, de préférence à une température comprise entre 0 et 60°C, préférentiellement entre 20 et 30°C.

5 **16** - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisé en ce que R'b est un groupe méthyle.

**17** - Procédé selon l'une des revendications 10 à 16 de préparation de la protoporphyrine (IX) sous la forme du sel de sodium de formule (IC.2, 2Na) :



10 dans lequel une étape de saponification est réalisée sur le composé de formule (Ic) :



dans laquelle R'b est telle que définie à la revendication 1, par action de soude en présence de méthanol.

15 **18** - Procédé selon la revendication 17 caractérisé en ce que l'étape de saponification est réalisée dans le dichlorométhane à reflux.

**19** - Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la réaction de condensation entre les deux pyrrométhanes (II) et (III) ou (IIIa) est réalisée en présence d'un acide choisi parmi les acides carboxyliques,

l'acide trifluoroacétique, l'acide chlorhydrique, l'acide trichlorométhanesulfonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide trifluorométhanesulfonique, l'acide tétrafluoroborique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique.

**20** - Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que l'acide est  
5 un acide fort, de préférence l'acide trifluoroacétique ou l'acide trichlorométhanesulfonique, de préférence en excès par rapport au pyrrométhane (II), par exemple 2 équivalents d'acide par équivalent de pyrrométhane (II).

**21** - Procédé selon l'une des revendications 1 à 20 caractérisé en ce que  
la réaction de condensation entre les deux pyrrométhanes (II) et (III) ou (IIIa) est  
10 réalisée en présence d'un agent dessiccateur.

**22** - Procédé selon la revendication 21 caractérisé en ce que l'agent dessiccateur est choisi parmi les anhydrides, les tamis moléculaires, l'acide sulfurique.

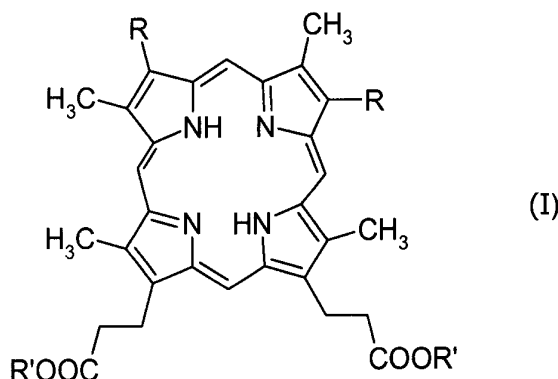
**23** - Procédé selon la revendication 22 caractérisé en ce que l'agent  
15 dessiccateur est l'anhydride acétique.

**24** - Procédé selon la revendication 23 caractérisé en ce que l'anhydride acétique est présent en excès, de préférence, d'au moins 10, de préférence d'au moins 50 équivalents par rapport au pyrrométhane (II).

**25** - Procédé selon l'une des revendications 1 à 24 caractérisé en ce que  
20 la condensation est réalisée avec sensiblement un équivalent ou un léger excès de pyrrométhane (II), par rapport au pyrrométhane (III) ou (IIIa).

**26** - Procédé selon l'une des revendications 1 à 25 caractérisé en ce que  
la réaction de condensation entre les deux pyrrométhanes (II) et (III) ou (IIIa) est  
réalisée à une température de 10 à 50°C, de préférence de 20 à 25 °C, dans un  
25 solvant protique, tel que l'acide acétique.

**27** - Procédé de préparation d'une porphyrine de formule (I), éventuellement sous la forme d'un sel :



dans laquelle :

- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}'_a$  avec  $\text{R}'_a$  qui représente un
- 5 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,
- $\text{R}'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{R}'_b$  choisi parmi méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle,

sous la forme d'un complexe métallique, par exemple du fer, galium, nickel, zinc, palladium, cobalt, calcium ou magnésium dans lequel une étape de complexation

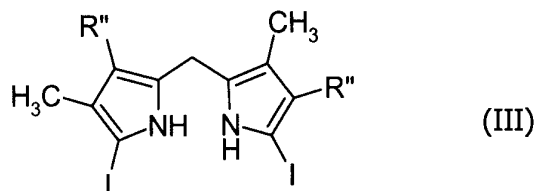
10 d'une porphyrine formée après l'étape de condensation entre les composés (II) et (III) ou (IIIa) est mise en œuvre, par action du métal sélectionné ou d'un sel ou dérivé métallique du métal sélectionné.

**28** - Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que l'étape de complexation est réalisée, en étape finale, sur la porphyrine de formule (I),

15 éventuellement sous la forme d'un sel.

**29** - Procédé selon la revendication 27 ou 28 caractérisé en ce qu'il est mis en oeuvre pour la formation de l'hème, l'hémine ou l'hématine.

**30** - Pyrrométhanes de formule (III) :



20 dans laquelle  $\text{R}''$  représente un groupe R choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,

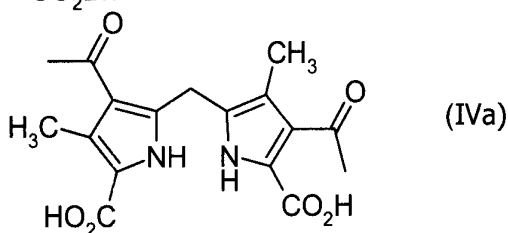
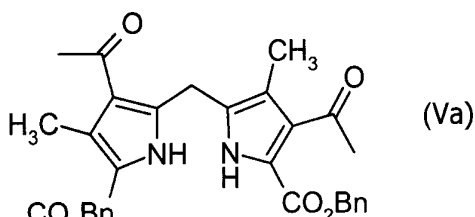
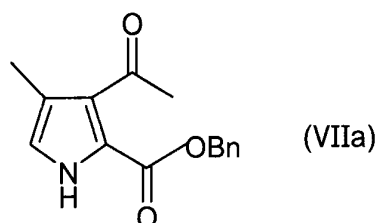
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR'a avec R'a qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle, ou bien un groupe précurseur de R.

**31** - Pyrrométhane selon la revendication 30 dans lequel R'' représente un atome d'hydrogène ou un groupe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>,  
5 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR'a avec R'a qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, n-propyle ou i-propyle.

**32** - Pyrrométhane selon la revendication 30 dans lequel R'' représente un groupe précurseur de -CH=CH<sub>2</sub> choisi parmi : -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>.

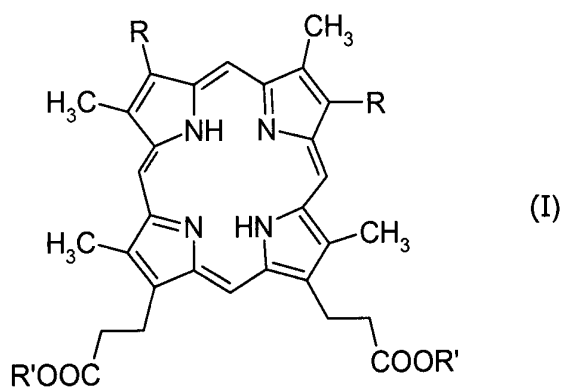
10 **33** - Pyrrométhane selon l'une des revendications 30 à 32 dans lequel R'' représente un groupe -CH(OH)CH<sub>3</sub> ou -C(O)CH<sub>3</sub>.

**34** - Composés choisis parmi les composés de formule (VIIa), (Va) et (IVa) :



15

**35** - Porphyrines de formule (I) :



dans laquelle R et R' sont tels que définis à la revendication 1, ainsi que leurs sels avec un métal alcalin, susceptibles d'être obtenues selon le procédé de l'une des revendications 1 à 26.



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement  
national

FA 691360  
FR 0702334

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Revendications<br>concernées | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                                                                                                                                                                                       |                              |                                                                                                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | B. FRYDMAN ET AL.: "Carbon-5<br>regiospecific synthesis of<br>deuteroporphyrin IX"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,<br>vol. 47, 1982, pages 3059-3063,<br>XP002460570<br>Schéma I, page 3059 et composé 25, schéma<br>III, page 3060.<br>-----                                           | 1-29                         | C07D487/22<br>C07D207/44<br>C07D207/323<br>C07D257/00<br>C07D207/33<br>C07D207/416<br>C07D403/06 |
| D,A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | G. W. KENNER: "Pyrroles and related<br>compounds. Part XXXIII. Biosynthesis of<br>protoporphyrin-IX from<br>coproporphyrinogen-III"<br>J. C. S. PERKIN I, 1974, pages 1188-1194,<br>XP008086394<br>Voir section expérimentale, colonne<br>droite, page 1191. Schéma, page 1188.<br>----- | 1-29                         |                                                                                                  |
| D,A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Y. NAKAE ET AL: "The convenient screening<br>method for using albumin for the tumor<br>localizing of Ga-porphyrin complexes"<br>JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY<br>A: CHEMISTRY,<br>vol. 172, 2005, pages 55-61, XP002460571<br>Figure 1, page 56.<br>-----                   | 1-29                         | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (IPC)<br><br>C07D                                              |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Examineur                    |                                                                                                  |
| 6 décembre 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Menchaca, Roberto            |                                                                                                  |
| <p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br/>autre document de la même catégorie<br/>A : arrière-plan technologique<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure<br/>à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date<br/>de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>.....<br/>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                              |                                                                                                  |

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION**  
**FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 691360  
 FR 0702334

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-29

Procédé de préparation d'une porphyrine de formule (I) par condensation entre un dipyrrométhane de formule (II) et un dipyrrométhane de formule (III).

---

2. revendications: 30-33

Pyrrométhanes de formule (III) en tant qu'intermédiaires synthétique pour la préparation d'une porphyrine de formule (I).

---

3. revendication: 34

Intermédiaires synthétique de formules (VIIa), (Va) et (IVa) employés dans la préparation des pyrrométhanes de formule (III).

---

4. revendication: 35

Porphyrines de formule (I).

---

La première invention a été recherchée.

La présente demande ne satisfait pas aux dispositions de l'article L.612-4 du CPI car elle concerne une pluralité d'inventions qui ne sont pas liées entre elles en formant un seul concept inventif général.

Il est considéré que les revendications couvrent les quatre inventions suivantes:

I) Revendications 1-29 concernant un procédé de préparation d'une porphyrine de formule (I) par condensation entre un dipyrrométhane de formule (II) et un dipyrrométhane de formule (III).

II) Revendications 30-33 concernant les pyrrométhanes de formule (III) en tant qu'intermédiaires synthétiques pour la préparation d'une porphyrine de formule (I).

III) Revendication 34 concernant les intermédiaires synthétiques de formules (VIIa), (Va) et (IVa) employés dans la préparation des pyrrométhanes de formule (III).

IV) Revendication 35 concernant les porphyrines de formule (I).

Les raisons pour lesquelles la présente demande porte sur 4 inventions non liées entre elles de telle sorte qu'elles ne formeraient qu'un seul concept inventif général, sont les suivantes:

L'état de la technique est représenté par les documents

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION**  
**FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 691360  
 FR 0702334

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

D1: JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 47, 1982, pages 3059-3063, XP002460570

D2: J. C. S. PERKIN I, 1974, pages 1188-1194, XP008086394, cité dans la description

D3: JOURNAL OF PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY A: CHEMISTRY, vol. 172, 2005, pages 55-61, XP002460571, cité dans la description

D1 montre un pyrrométhane de formule (III) (voir composé 25, schéma III, page 3060) en tant qu'intermédiaire synthétique pour la préparation des porphyrines de formule (I) (voir schéma I, page 3059).

Etant donné que l'objet de la présente revendication 30 comprend les pyrrométhanes de formule (III) dont le groupe R" peut être, entre autres, "un groupe précurseur de R", ledit pyrrométhane 25 (où R" est COOEt) tombe donc dans cette définition.

Vu que les pyrrométhanes de formule (III), selon la présente revendication 30, ne sont pas nouveaux, ils ne peuvent pas être considérés comme les éléments techniques particuliers qui lieraient ces revendications 30-33 avec les inventions restantes de sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif.

En outre, ces pyrrométhanes de formule (III), déjà connus dans l'état de la technique, ne peuvent plus être considérés comme les éléments techniques particuliers qui lieraient la revendication 34, montrant les composés de formules (VIIa), (Va) et (IVa), destinés à la préparation des dits pyrrométhanes de formule (III), avec les inventions restantes de sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif.

Les porphyrines de formule (I), selon la présente revendication 35, sont aussi bien connues dans l'état de la technique. Voir, par exemple, D1 (voir composés 4-5, schéma I, page 3059), D2 (voir schéma, page 1188) et D3 (voir figure 1, page 56).

À cet égard, il est rappelé que les revendications de produit dans lesquelles le produit est défini par son procédé de fabrication ne sont admissibles que si le produit en tant que tel satisfait aux conditions de brevetabilité, à savoir entre autres, s'il est nouveau et implique une activité inventive. Un produit ne devient pas nouveau par le seul fait qu'il est obtenu par un nouveau procédé. De cette façon, la présente revendication 35 doit être interprétée comme une revendication portant sur les porphyrines de formule (I) en tant que telles.

En conséquence, ces porphyrines de formule (I), selon la présente revendication 35, ne peuvent pas être considérées comme les éléments techniques particuliers qui lieraient ladite revendication avec les inventions restantes de sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif.

La présente demande ne remplit donc pas les conditions d'unité

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION  
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 691360  
FR 0702334

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

d'invention, dans la mesure où il n'existe pas une pluralité d'inventions liées entre elles de telle sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général.