

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 10.09.01.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.03.03 Bulletin 03/11.

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) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS Etablissement
public à caractère scientifique et technologique — FR et
LES LABORATOIRES SERVIER — FR.

72) Inventeur(s) : NEIMARK JEAN, HENLIN JEAN
MICHEL et FAUCHERE JEAN LUC.

73) Titulaire(s) :

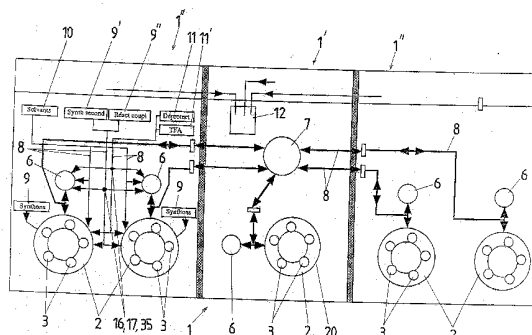
74) Mandataire(s) : NUSS.

54) APPAREIL AUTOMATIQUE POUR LA SYNTHÈSE DE PETITES MOLECULES ORGANIQUES ET PROCEDE DE
SYNTHÈSE METTANT EN OEUVRE CET APPAREIL.

57) La présente invention concerne un appareil automa-
tique pour la synthèse de molécules organiques, notamment
en phase solide, selon des protocoles de synthèses combi-
natoires ou parallèles.

Appareil caractérisé en ce qu'il est principalement cons-
titué, d'une part, par plusieurs modules de synthèse (2)
comportant chacun cinq réacteurs (3) contrôlés en tempé-
rature par des moyens de chauffage et de refroidissement, un
contenant (6) formant chambre de mélange secondaire et
dont la contenance correspond au moins à la somme des
contenances des réacteurs (3) d'un module (2), étant asso-
cié à chaque module (3) et un contenant (7) supplémentaire
étant prévu, formant une chambre de mélange principale
dont la contenance correspond au moins à la somme des
contenances des différentes chambres de mélange secon-
daires (6), d'autre part, par au moins un circuit pour le trans-
fert des contenus des réacteurs (3) vers le contenant (6)
associé au module de synthèse (2) considéré et/ ou vers le
contenant (7) et la répartition contrôlée du contenu d'un ou
des contenants (6) et/ ou du contenu du contenant (7) entre
les contenants (6) ou les réacteurs (3), ainsi qu'au moins un
circuit d'alimentation ou d'évacuation relié notamment aux
différentes entrées/ sorties des réacteurs (3) et des conte-

nants (6, 7) et, enfin, par un système superviseur ramifié de
gestion et de contrôle de la circulation et de la distribution
des fluides dans les circuits précités et de la température et
de l'agitation dans les chambres des réacteurs (3).



DESCRIPTION

La présente invention concerne le domaine de la production par synthèse de molécules organiques, préférentiellement de petites molécules organiques en grand nombre par synthèses parallèles simultanées, et a pour objet un appareil automatique pour la synthèse de molécules organiques, selon des protocoles de synthèses combinatoires ou parallèles, préférentiellement en phase solide.

La synthèse combinatoire fait partie de l'arsenal de l'industrie pharmaceutique pour contribuer à la découverte de nouvelles molécules organiques actives, en particulier de nouveaux médicaments. Elle a pour but la préparation rapide de nombreux produits destinés au criblage pharmacologique. Ce faisant, elle accélère le processus de découverte de nouvelles entités chimiques et augmente leur diversité moléculaire.

Par ailleurs, l'homme du métier connaît les avantages de la synthèse sur phase solide par rapport à la synthèse en solution qui ont été décrits pour les polypeptides et les polynucléotides et pour les autres classes structurales de molécules organiques. Il s'agit, en l'occurrence, de la facile purification intermédiaire des produits par lavages et filtrations, et de l'automatisation possible du processus synthétique.

Par le document FR-A-2 582 655, on connaît déjà un multi-synthétiseur de peptides en phase solide à fonctionnement semi-automatique, présentant plus de deux voies de synthèse simultanée et mettant en œuvre la technique de synthèse sur phase solide développée par B. MERRIFIELD.

Cet appareil a fait l'objet de développements additionnels et de perfectionnements, notamment en termes d'automatisation et de production continue sans intervention manuelle, pour aboutir à un automate de synthèse simultanée de plusieurs peptides identiques ou différents en phase solide décrit et représenté dans le document FR-A-2 664 602.

Compte tenu des avantages de chacune des deux techniques de synthèse évoquées ci-dessus, différents développements ont été réalisés pour mettre au point des méthodes de synthèse combinatoire sur phase solide. Une telle méthode permet de préparer des mélanges de produits grâce à des opérations de mélange et de redistribution des produits intermédiaires. Cette mise en commun des produits de synthèse

intermédiaire, à une ou plusieurs reprises au cours d'un protocole de synthèse complet, est avantageusement utilisée pour réaliser sur lesdits produits intermédiaires mélangés des opérations de synthèse ou autres faisant partie des protocoles de synthèse de chacun des produits à obtenir.

5 Un tel processus combinatoire multiplie à chaque étape le nombre de produits obtenus par un nombre au plus égal au nombre de réacteurs mis en jeu. Ainsi, cinq étapes de couplage de 20 synthons préalablement mélangés, produisent un nombre attendu de 64 millions de produits hexamères.

10 La figure 1 des dessins annexés illustre graphiquement le principe de la synthèse combinatoire sur support solide à l'aide d'un exemple mettant en œuvre trois composés ou éléments chimiques de base différents, appelés communément synthons, pour produire vingt-sept composés différents formés chacun à partir de trois synthons. L'exemple
15 représenté permet, par conséquent, d'aboutir à trois bibliothèques de neuf tricomposés chacune obtenus au moyen de neuf opérations de synthèses.

La figure 2 illustre, également à titre d'exemple, une réalisation d'un processus de déconvolution permettant de rechercher, parmi les trois bibliothèques de tricomposés obtenues précédemment, le tricomposé qui est
20 biologiquement le plus actif. Après identification du récipient ou pot contenant le produit le plus actif, on réalise une resynthèse des trois tricomposés dudit pot pour déterminer finalement le tricomposé le plus actif.

Une automatisation d'une telle technique de synthèse
25 combinatoire sur phase solide, à température constante et dans des réacteurs ouverts dont le volume intérieur est accessible, a déjà été proposée (cf: Boutin, J.A. & Fauchère, J.L. (1996) "Second-generation robotic synthesizer for peptide, pseudopeptide and non-peptide libraries", Proceedings of the International Symposium on Laboratory Automation and
30 Robotics 1995, Zymark Corp., Hopkinton, MA, USA. Pp. 197-210 / cf: Zuckermann et al. : "Design, construction and application of a fully automated, equimolar peptide mixture synthesizer", Int. J. Peptide Protein Res. 40 (1992) 497).

Par ailleurs, différents automates pour la synthèse parallèle
35 organique de produits individuels sur phase solide ou en solution sont actuellement disponibles dans le commerce, comme par exemple ceux connus sous la description MYRIAD par la société METTLER-TOLEDO,

ces automates ne permettant toutefois pas de mettre en œuvre des techniques de synthèse combinatoire, comprenant au moins une étape de mélange et de redistribution des produits intermédiaires.

Par ailleurs, les appareils connus précités sont généralement dédiés, du fait de leur construction et structure mêmes, à un type de technique de synthèse, comportent des parties, des pièces ou des organes mécaniques en mouvement tels que des bras déplacés en translation et/ou en rotation pour effectuer au moins certains des transferts de substances, notamment de liquides, sont limités dans les possibilités de conditions thermiques applicables aux réactions à opérer et/ou ne permettant pas une extension de capacité par rajout de modules identiques, sans modification de la structure d'ensemble.

Le problème posé à la présente invention consiste notamment à pallier au moins certains des inconvénients précités et à surmonter au moins certaines des limitations des appareils existants.

Le but principal recherché par l'invention est de fournir un appareil automatique pour la synthèse de molécules organiques par application de techniques de synthèse combinatoire dans une grande plage de températures et sous atmosphère contrôlée, ne comportant aucun organe ou pièce mobile dans l'enceinte dudit appareil au cours des phases opératoires et autorisant une extension aisée de sa capacité et une programmation souple et flexible de protocoles de synthèse combinatoire différents, ainsi qu'une reconfiguration aisée pour une utilisation en synthèse parallèle.

A cet effet, la présente invention a pour objet un appareil automatique pour la synthèse de molécules organiques, notamment en phase solide, selon des protocoles de synthèses combinatoires ou parallèles, principalement constitué, d'une part, par plusieurs modules de synthèse comportant chacun entre trois et dix, préférentiellement cinq, réacteurs formés chacun d'un corps tubulaire délimitant, en coopération avec un bouchon supérieur d'injection et de détente et un bouchon inférieur amovible de soutirage contrôlé et de vidange, une chambre de réaction normalement fermée de manière étanche et contrôlée en température par des moyens de chauffage et de refroidissement et pourvus d'un moyen d'agitation du milieu réactionnel par bullage et/ou par l'intermédiaire d'un organe mécanique, un contenant formant chambre de mélange secondaire et dont la contenance correspond au moins à la somme des contenances des

- 4 -

réacteurs d'un module, étant associé à chaque module et un contenant
supplémentaire étant prévu, formant une chambre de mélange principale
dont la contenance correspond au moins à la somme des contenances des
différentes chambres de mélange secondaires, d'autre part, par au moins un
5 circuit pour le transfert des contenus des réacteurs vers le contenant associé
au module de synthèse considéré et/ou vers le contenant et la répartition
contrôlée du contenu d'un ou des contenants entre les réacteurs du module
associé et/ou du contenu du contenant entre les contenants ou les réacteurs
d'un, de plusieurs ou de tous les modules de l'appareil, ainsi qu'au moins un
10 circuit d'alimentation ou d'évacuation relié notamment aux différentes
entrées/sorties des réacteurs et des contenants, ces circuits permettant la
circulation de fluide(s) sous l'action d'un gaz propulseur inerte ou neutre et
étant formés de conduits ou portions de conduits interconnectés entre eux et
reliant lesdits réacteurs et contenants entre eux et à des réservoirs de
15 solutions et à des lignes de détente, d'aspiration et d'injection de gaz
propulseur ou de bullage, ces connexions étant établies temporairement au
moyen de vannes monovoie ou d'unités de vannes multivoies et monoblocs
constituant des nœuds programmables de configuration desdits circuits ou
des organes de commande et de gestion des entrées/sorties des réacteurs et
20 contenants et, enfin, par un système superviseur ramifié de gestion et de
contrôle de la circulation et de la distribution des fluides dans les circuits
précités et de la température et de l'agitation dans les chambres des
réacteurs, comprenant notamment une unité informatique associée à des
circuits électroniques d'interface et de multiplexage notamment pour la
25 commande des vannes et unités de vannes, des moyens de chauffage et de
refroidissement des chambres des réacteurs et, le cas échéant, de
l'entraînement des organes mécaniques d'agitation, et intégrant des
interfaces de dialogue avec et de programmation par l'utilisateur.

L'invention sera mieux comprise, grâce à la description ci-
30 après, qui se rapporte à un mode de réalisation préféré, donné à titre
d'exemple non limitatif, et expliqué avec référence aux dessins
schématiques annexés, dans lesquels :

La figure 3 est une représentation schématique partielle d'un
appareil automatique montrant l'organisation de sa structure modulaire et
35 les principaux circuits de circulation et d'échanges fluidiques, en particulier
pour l'une des sous-unités ;

- 5 -

la figure 4 est une représentation synoptique partielle montrant symboliquement les circuits connectés aux réacteurs et aux chambres de mélange secondaires (pour des raisons de compréhension et de simplification de la représentation un seul réacteur et une seule chambre de mélange secondaire sont représentés) ;

la figure 5 est une représentation schématique d'un module de synthèse faisant partie de l'appareil selon l'invention, montrant également les différentes entrées/sorties au niveau des bouchons supérieur et inférieur desdits réacteurs (pour des raisons de simplification de la représentation seul le réacteur R5 fait état de la totalité desdites entrées/sorties) ;

la figure 6 est une représentation schématique d'un contenant formant chambre de mélange secondaire, montrant notamment ses différentes entrées/sorties au niveau de ses bouchons supérieur et inférieur ;

la figure 7 est une représentation schématique d'un contenant formant chambre de mélange principale, montrant notamment ses différentes entrées/sorties au niveau de ses bouchons supérieur et inférieur ;

la figure 8 est une représentation schématique du système superviseur ramifié faisant partie de l'appareil automatique selon l'invention ;

la figure 9 est une représentation schématique d'un dispositif de régulation de température d'une sous-unité de l'appareil selon l'invention ;

la figure 10 est un schéma fluïdique du circuit de distribution/répartition/mélange faisant partie de la sous-unité comportant un module de synthèse et la chambre de mélange principale ;

la figure 11 est un schéma fluïdique du circuit de distribution des synthons et d'une partie au moins des réactifs de couplage de la sous-unité comportant un module de synthèse et la chambre de mélange principale :

la figure 12 est un schéma fluïdique montrant le sous-circuit d'alimentation en synthons combinatoires pour un module de synthèse et une chambre de mélange secondaire associée ;

la figure 13 est un schéma fluïdique montrant le sous-circuit d'alimentation en synthons secondaires ou communs et en réactifs de couplage pour un module de synthèse et une chambre de mélange secondaire associée ;

- 6 -

la figure 14 est un schéma fluidique du circuit de distribution de solvants de lavage, de nettoyage et de rinçage de la sous-unité comportant un module de synthèse et la chambre de mélange principale ;

la figure 15 est un schéma fluidique partiel du circuit de distribution représentée sur la figure 13 lors d'une opération de lavage des réacteurs d'un module et de la chambre de mélange secondaire associée ;

la figure 16 est un schéma fluidique du circuit de distribution de réactifs de déprotection générale et d'un circuit secondaire de distribution de réactifs de couplage, pour la sous-unité comportant un module de synthèse et la chambre de mélange principale ;

la figure 17 est un schéma fluidique partiel du circuit de distribution de réactifs de déprotection générale alimentant un module de synthèse et la chambre de mélange secondaire associée ;

la figure 18 est un schéma fluidique du circuit de distribution de réactifs de déprotection TFA de la sous-unité renfermant un module de synthèse et la chambre de mélange principale, cette figure représentant également le circuit d'évacuation des déchets et de vidange de cette sous-unité ;

la figure 19 est un schéma fluidique partiel du circuit de distribution de réactifs de déprotection TFA alimentant un module et la chambre de mélange secondaire associée ;

la figure 20 est un schéma fluidique du circuit de détente et du circuit d'évacuation des déchets et de vidange des réacteurs et contenants de mélange secondaires faisant partie d'une sous-unité comportant deux modules de synthèse ;

la figure 21 est un schéma fluidique du circuit de distribution et d'injection de gaz propulseur, en l'occurrence du N₂, alimentant l'ensemble des réservoirs, circuits, réacteurs et contenant de l'appareil selon l'invention, pour le transfert des fluides et, le cas échéant, le bullage ;

la figure 22 représente schématiquement la structure des lignes d'injection de résine associées à la sous-unité renferment un module de synthèse et le contenant formant chambre de mélange principale ;

la figure 23 est une vue de dessus d'un module de synthèse de cinq réacteurs et des unités de vannes de gestion des entrées/sorties au niveau des bouchons supérieurs desdites réacteurs, selon un mode de réalisation pratique et non limitatif de l'invention ;

- 7 -

les figures 24A et 24B sont des vues en élévation latérale et de dessus d'une unité de vannes multivoies de gestion des entrées/sorties d'un canal de communication (injection/évacuation) d'un réacteur ;

5 les figures 25A et 25B sont des vues en élévation latérale et de dessus d'une unité de vannes multivoies de sélection ou de distribution faisant partie de l'appareil selon l'invention ;

les figures 26A et 26B sont des vues en élévation latérale et de dessus d'un bloc distributeur radial faisant partie de l'appareil selon l'invention ;

10 les figures 27A et 27B sont des vues en élévation latérale et de dessus d'un diviseur équimolaire à quatre voies, ou d'un collecteur à quatre voies, ce en fonction de son montage, faisant partie de l'appareil selon l'invention ;

15 les figures 28A et 28B sont des vues en élévation latérale et de dessus d'un diviseur équimolaire à deux voies, ou d'un collecteur à deux voies, ce en fonction de son montage, faisant partie de l'appareil selon l'invention ;

20 la figure 29 est une vue en élévation latérale et partiellement par transparence d'une sous-unité courante d'un appareil de synthèse automatique selon un exemple de réalisation pratique de l'invention ;

la figure 30 est une vue en élévation frontale de la sous-unité représentée sur la figure 29, et,

25 la figure 31 est une vue en élévation latérale et par transparence, à une échelle différente, de l'étage supérieure de la sous-unité représentée sur la figure 29.

Les figures 3 à 28 illustrent chacune, sous forme plus ou moins schématique, une partie seulement ou un élément constitutif de l'appareil 1 automatique de synthèse de molécules de synthèse de molécules organiques et permettent, par association, de disposer d'une représentation complète de toutes les parties constitutives dudit appareil 1. En particulier les figures 10 à 20 ne représentent chacune qu'un circuit de circulation fluide donné pour un module 2 ou une sous-unité 1', 1'' de l'appareil 1, les autres modules ou sous-unités disposant d'un circuit similaire.

35 Cet appareil 1 est principalement constitué, d'une part, par plusieurs modules de synthèse 2 comportant chacun entre trois et dix, préférentiellement cinq, réacteurs 3 formés chacun d'un corps tubulaire 3' délimitant, en coopération avec un bouchon supérieur 3'' d'injection et de

- 8 -

détente et un bouchon inférieur 3''' amovible de soutirage contrôlé et de vidange, une chambre de réaction 3''' normalement fermée de manière étanche et contrôlée en température par des moyens de chauffage et de refroidissement 4 et pourvus d'un moyen d'agitation 5 du milieu réactionnel

5 par bullage et/ou par l'intermédiaire d'un organe mécanique, un contenant 6 formant chambre de mélange secondaire et dont la contenance correspond au moins à la somme des contenances des réacteurs 3 d'un module 2, étant associé à chaque module 3 et un contenant 7 supplémentaire étant prévu, formant une chambre de mélange principale dont la contenance correspond

10 au moins à la somme des contenances des différentes chambres de mélange secondaires 6, d'autre part, par au moins un circuit pour le transfert des contenus des réacteurs 3 vers le contenant 6 associé au module de synthèse 2 considéré et/ou vers le contenant 7 et la répartition contrôlée du contenu d'un ou des contenants 6 entre les réacteurs 3 du module 2 associé et/ou du

15 contenu du contenant 7 entre les contenants 6 ou les réacteurs 3 d'un, de plusieurs ou de tous les modules 2 de l'appareil 1, ainsi qu'au moins un circuit d'alimentation ou d'évacuation relié notamment aux différentes entrées/sorties des réacteurs 3 et des contenants 6, 7, ces circuits permettant la circulation de fluide(s) sous l'action d'un gaz propulseur inerte ou neutre

20 et étant formés de conduits ou portions de conduits 8 interconnectés entre eux et reliant lesdits réacteurs 3 et contenants 6, 7 entre eux et à des réservoirs 9, 10, 11, 12, 13 de solutions et à des lignes de détente, d'aspiration et d'injection de gaz propulseur ou de bullage, ces connexions étant établies temporairement au moyen de vannes monovoie 15 ou d'unités

25 16, 17 de vannes multivoies et monoblocs constituant des nœuds programmables de configuration desdits circuits ou des organes de commande et de gestion des entrées/sorties des réacteurs 3 et contenants 6, 7 et, enfin, par un système superviseur ramifié 18 de gestion et de contrôle de la circulation et de la distribution des fluides dans les circuits précités et

30 de la température et de l'agitation dans les chambres 3''' des réacteurs 3, comprenant notamment une unité informatique 19 associée à des circuits électroniques 19' d'interface et de multiplexage notamment pour la commande des vannes et unités de vannes 15, 16, 17, des moyens de chauffage et de refroidissement 4, des chambres 3''' des réacteurs 3 et, le

35 cas échéant, de l'entraînement des organes mécaniques d'agitation 5, et intégrant des interfaces 19'' de dialogue avec et de programmation par l'utilisateur.

- 9 -

Les conduits 8 des différents circuits de circulation, dont les sections de passage sont adaptées aux débits à véhiculer, définissent, par conséquent, une pluralité de possibilités de connexions fluidiques, d'une part, des réacteurs 3 avec les contenants 6 et 7, d'autre part, des contenants 6 et 7 entre eux et, enfin, desdits réacteurs 3 et contenants 6 et 7 avec des réservoirs d'alimentation 9 à 12, et de récupération 13, le cas échéant par l'intermédiaire de doseurs volumétriques 14, 14'. Les vannes 15 ou unités de vannes 16, 17 constituent des moyens actifs de configuration et d'activation contrôlées des circuits de circulation ou de parties de ces derniers, en ouvrant ou en fermant des passages de liaison entre des conduits ou portions de conduits 8 attenants auxdites vannes ou unités de vannes et interconnectées par ces dernières, en autorisant ou non l'accès au volume interne d'un réacteur 3 ou d'un contenant 6 ou 7 et en autorisant ou non la mise sous pression de réservoirs, de réacteurs ou de contenant(s) par un gaz propulseur assurant l'injection et la circulation des substances présentes dans ces récipients, éventuellement en quantités contrôlées, dans des trajets de transfert définis préalablement par la mise en connexion des conduits 8 adéquats.

Dans le volume clos formé par les différents récipients fermés précités en liaison avec les différents circuits de circulation, le gaz propulseur inerte constitue en outre une atmosphère contrôlée pour le déroulement des différentes réactions.

Le niveau de liquide présent dans les doseurs volumétriques 14 et 14' est avantageusement déterminé par des dispositifs optoélectroniques correspondants connus dont les signaux de sortie sont transmis à l'unité informatique 19 pour évaluation, exploitation et éventuellement action consécutive.

Lesdits dispositifs optoélectroniques pourront, le cas échéant, délivrer un simple signal à deux états, correspondant au dépassement ou non d'un certain niveau prédéfini de liquide dans ces doseurs 14 et 14'.

Conformément à un mode de réalisation préféré de l'invention, représenté à la figure 3 des dessins annexés, ledit appareil présente une structure modulaire et est constitué d'au moins trois sous-unités 1', 1'', à savoir une première sous-unité 1' comprenant un module 2 de cinq réacteurs 3, une chambre de mélange secondaire 6 et la chambre de mélange principale 7 et au moins deux autres sous-unités 1'' de constitutions identiques comprenant chacune deux modules 2 de cinq réacteurs 3 et leurs

- 10 -

chambres de mélange secondaires 6 associées respectives, chaque sous-unité 1', 1" comportant ses propres circuits de circulation de fluides, reliant ses réacteurs 3 et contenants 6, 7 entre eux, aux réservoirs 9 à 13 et à des doseurs volumétriques 14, 14' associés, les réacteurs 3 et les chambres de mélange secondaires 6 des deux sous-unités 1" de même constitution étant toutefois reliés, de manière fluïdique, au moins à la chambre de mélange principale 7 faisant partie de la première sous-unité 1'.

L'homme du métier comprendra qu'il est très aisé, sans modification constitutive majeure de la structure décrite précédemment, d'ajouter des sous-unités 1" modulaires supplémentaires pour augmenter les capacités de l'appareil 1.

Ce dernier permet, comme il ressort de la description ci-dessus, des mélanges à deux niveaux différents, à savoir, au niveau d'un module de synthèse 2 en relation avec le contenant 6 associé à ce dernier, mais aussi au niveau de tous les modules de synthèse 2, et/ou des différents contenants 6, c'est-à-dire au niveau de l'appareil 1, en relation avec le contenant 7, dont la capacité interne sera bien entendu adaptée à la somme des capacités des réacteurs des différents modules.

Comme le montre la figure 8 des dessins annexés, il est avantageusement prévu qu'à chaque sous-unité 1', 1" est associée une branche 18' de commande, de contrôle et de mesure du système superviseur 18, ces différentes branches 18' étant toutes connectées à un bus série 18" relié à l'unité informatique 19 contrôlant en particulier le déroulement des différentes phases opératoires et dont les voies de transmissions sont multiplexées vers les organes et moyens à commander et les capteurs et moyens de mesure des différentes sous-unités 1', 1" pour déboucher sur des ports de sortie ou d'entrée des circuits d'interface 19', ces ports étant arrangés et regroupés dans les branches 18' à l'image et en fonction de l'arrangement et du regroupement physiques ou fonctionnels desdits organes et moyens à commander et desdits capteurs et moyens de mesure.

Une extension de la machine 1 par rajout d'une sous-unité 1" supplémentaire se traduira par conséquent par le simple rajout d'une branche 18' supplémentaire correspondante au niveau du système superviseur 18.

Les interfaces 19" pourront, par exemple, comme le montre aussi la figure 8 des dessins annexés, comprendre un écran, un clavier et une imprimante.

L'écran permettra notamment de visualiser en temps réel les opérations en cours en reproduisant, par exemple, le circuit sollicité et la circulation des fluides dans ce circuit (voir figures 12, 13, 15, 17, 19).

Selon une caractéristique de l'invention, représentée notamment
5 aux figures 3, 5 et 23 des dessins annexés, les réacteurs 3 de chaque module 4 sont arrangés entre eux, de manière équidistante et équiangulaire, selon une configuration circulaire et montés dans une structure support 20 portant notamment également les vannes et les unités de vannes multivoies 15, 16a, 16b contrôlant l'accès aux chambres 3''' des réacteurs 3 pour
10 l'injection de substances et l'extraction ou l'évacuation de gaz ou de substances à récupérer ou à éliminer, ainsi qu'éventuellement les vannes ou l'unité de vannes multivoies 15, 16c contrôlant l'accès aux dites chambres 3''' pour la vidange et le soutirage par phases.

Conformément à une autre caractéristique de l'invention, il est
15 avantageusement prévu que, pour chaque réacteur 3, le bouchon inférieur 3''' amovible assure le maintien étanche d'un filtre de rétention 21 de la résine servant de support de synthèse et comporte un passage 22 pour la vidange contrôlée des liquides contenus dans ledit réacteur 3 et éventuellement l'injection de gaz de bullage et en ce que le bouchon
20 supérieur 3'' comporte un ou plusieurs canaux 23 d'injection de substances nécessaires à la synthèse et de divers solvants et au moins un canal 23' de détente et d'évacuation des gaz générés dans le réacteur 3 concerné, chacun desdits canaux 23, 23' étant connecté, au niveau de son ouverture extérieure, par un raccord de branchement 8' adapté, à une ouverture
25 correspondante d'un canal ou d'une portion de canal de sortie 16'', 17'' ou d'entrée 16', 17' d'au moins une vanne 15 ou unité de vannes multivoies 16a, 16b de gestion des entrées/sorties au niveau d'un bouchon supérieur 3'' et affecté au réacteur 3 concerné.

En plus, des canaux de communication des bouchons inférieur
30 et supérieur, chaque réacteur 3 pourra, en outre, être pourvu d'un ou de plusieurs conduits verticaux 23'' débouchant dans le volume interne formant chambre de réaction 3''' légèrement au dessus du filtre 21 formant moyen de rétention du support de synthèse, par exemple sous forme de particules de résine.

35 Afin de pouvoir assurer un contrôle en température précis et des conditions thermiques identiques pour les différents réacteurs 3 d'un même module 2, permettant une simplification des moyens de régulation en

- 12 -

température et la mesure de cette dernière dans un unique réacteur 3 par module 2, les réacteurs 3 de chaque module 2 sont isolés thermiquement entre eux et par rapport au milieu extérieur, les réacteurs 3 d'un même module 2 étant par exemple montés dans une structure isolante 20' entourant et isolant chacun d'eux.

Préférentiellement, chaque réacteur 3 est pourvu d'un moyen 4 de chauffage et de refroidissement de la partie inférieure de sa chambre 3''' recevant le milieu réactionnel et d'un moyen de condensation 4' de la partie supérieure de sa chambre 3''' pour condenser les vapeurs générées lors du chauffage du milieu réactionnel, lesdits moyens 4, 4' de chauffage/refroidissement et de condensation, sous la forme de serpentins entourant chaque réacteur 3, montés au niveau de la partie de la chambre 3''' du réacteur 3 à réguler en température et agissant à travers la matière de la paroi du réacteur 3 considéré, et la structure isolante 20' laissant les bouchons supérieur 3'' et inférieur 3''' dégagés et accessibles, de manière à pouvoir réaliser une maintenance ou un remplacement aisé(e) de ces derniers.

Les réacteurs 3 et les modules 2 correspondent avantageusement, en ce qui concerne leur structure, leur constitution et leurs accessoires, aux réacteurs et au module décrit et représenté dans la demande de brevet français n° 00 03478, qui est citée à ce titre dans la présente demande.

De même, chaque contenant de mélange secondaire 6 et le contenant de mélange principal 7 présentent des corps de forme tubulaire fermés par un bouchon supérieur 6', 7' comportant un ou plusieurs canaux 25, 27 d'injection de substances nécessaires à la synthèse et de solvants et au moins un canal 25', 27' de détente et d'évacuation des gaz, et auquel sont affectées des vannes 15 et des unités 16a, 16b de vannes multivoies de gestion des entrées/sorties, et par un bouchon inférieur 6'', 7'' amovible de vidange, pourvu d'un passage d'évacuation 24, 26 dont la sortie est contrôlée par une unité de vannes multivoies 16c et maintenant de manière étanche un filtre de rétention 21', 21'' de support de synthèse, lesdits contenants 6 et 7 étant en outre munis d'un organe mécanique d'agitation 5.

Afin de pouvoir également réaliser des réactions de chimie organique dans les contenants 6, après mélange des contenus des réacteurs 3 du module 2 associé, chaque contenant 6 formant chambre de

mélange secondaire peut en outre être contrôlé en température, au niveau de sa chambre interne, en étant pourvu d'une isolation thermique 6''' et d'un moyen 4 pour le chauffage et le refroidissement au moins du volume destiné à contenir le milieu réactionnel, associé à un moyen 4' de refroidissement pour la condensation des vapeurs générées lors du chauffage dudit milieu réactionnel.

Une telle disposition permet également, lorsque l'appareil 1 est mis en œuvre avec des protocoles de synthèse parallèle, de produire les mêmes produits de synthèse dans lesdits contenants 6 que ceux pouvant être fabriqués dans les réacteurs 3, ce qui augmente considérablement le volume de production total de la machine 1.

Lesdits contenants 6 et 7 pourront donc présenter une structure et une constitution identiques, à part la taille, à celles des réacteurs 3 précités.

Toutefois, le contenant 7 formant chambre de mélange principale pourra également avoir une structure et une constitution similaire à celle des réacteurs décrits et représentés dans le document FR-A-2 664 602. Une telle variante de réalisation est également possible pour les contenants 6 formant chambres de mélange secondaires lorsqu'aucun contrôle en température n'est souhaité pour ces contenants 6.

Les vannes 15 et unités de vannes multivoies 16, 17 réalisant les interconnexions programmables entre les portions de conduits 8 formant les différents circuits de circulation de fluides liquide ou gazeux correspondent, conformément à un mode de réalisation préféré de l'invention, en termes de structure, de constitution et de mode d'actionnement aux vannes et aux dispositifs de distribution multivoies décrits et représentés dans le document FR-A-2 664 671 dont le contenu est incorporé en totalité à la présente demande.

Selon les fonctions qui leur sont attribuées, les unités de vannes 16, 17 présenteront des structures différentes qui peuvent toutefois être sensiblement classées dans deux catégories différentes.

Ainsi, comme le montrent par exemple les figures 10 à 16 et 25 des dessins annexés, les unités de vannes multivoies 16 d'un premier type comprennent chacune un canal principal commun 16' d'alimentation ou d'entrée, respectivement collecteur ou de sortie, pouvant être mis en communication fluidique, individuellement ou de manière groupée, avec une pluralité de canaux secondaires de sortie 16'', respectivement

d'entrée 16", distincts lors de l'actionnement d'un ou de plusieurs organes correspondants d'ouverture de passage ou de levée de l'obturation, commandés par l'unité informatique 19 du système superviseur 18, ledit canal principal commun 16' pouvant, le cas échéant, être obturé au niveau
5 de son ou de ses ouvertures d'extrémité par un ou des organes similaires pour autoriser l'établissement d'un passage communiquant transversal entre au moins deux canaux secondaires 16", 16"', les volumes de liquide transférés lors de l'ouverture des passages de communication étant contrôlés
10 par l'unité informatique 19 sur la base du temps d'ouverture et de la pression de gaz propulseur, par exemple de l'azote, appliquée aux réservoirs 9 à 13, aux doseurs volumétriques 14, 14', aux réacteurs 3, aux chambres secondaires 6 et/ou à la chambre principale 7.

Dans la présente description, les unités de vannes multivoies 16 présentant la structure générale décrite ci-dessus sont utilisées pour des
15 fonctions différentes, chacune de ces utilisations donnant lieu à des déclinaisons sous forme d'indices a à n.

Des unités de vannes multivoies 17 d'un second type, représentées notamment aux figures 10, 11 et 13 des dessins annexés, comportent un canal principal commun 17' non débouchant sur l'extérieur,
20 reliant entre eux une pluralité de canaux secondaires 17" débouchants, dont certains constituent des canaux d'entrée et dont les autres constituent des canaux de sortie, de manière à former un sélecteur permettant de relier un ou plusieurs canaux d'entrée 17" à un ou plusieurs canaux de sortie 17", en fonction de l'actionnement ou du non actionnement d'un ou de plusieurs
25 organes d'ouverture de passage ou de levée d'obturation contrôlant chacun le passage entre un canal secondaire 17" et le canal principal commun 17.

En plus des deux types d'unités de vannes précitées, l'appareil 1 comporte également, comme le montrent notamment les figures 5 à 7, 10 à 13, 23 et 24 des dessins annexés, des unités de vannes multivoies 16a, 16b
30 et 16c de gestion des entrées/sorties au niveau des réacteurs 3 et des contenants 6 et 7. Ces unités de vannes présentent deux canaux secondaires d'entrée/sortie reliés par un canal principal à un canal primaire d'entrée/sortie, lui-même connecté au conduit, au canal ou au passage d'entrée/sortie du réacteur 3 ou du contenant 6, 7 concerné.

35 Les vannes monovoie 15 peuvent, quant à elles, être réalisées sous forme de vannes indépendantes, ou être regroupées dans des blocs de

- 15 -

vannes renfermant plusieurs vannes 15 montées en parallèles (voir figure 23).

Les vannes 15 peuvent également être regroupées dans un bloc de distribution radiale 31, en étant alimentées de manière commune (voir figures 14 et 26).

Un tel bloc 31 peut, par exemple, correspondre à celui décrit et représenté dans le document DE-A-200.09.234.0 de la société BÜRKERT.

Enfin, certaines parties ou certains embranchements des circuits de circulation sont également définis par des nœuds de connexion multivoies passifs sous forme de diviseurs équimolaires à une voie d'entrée et à quatre voies de sortie 35 (voir figures 10 et 27) ou à deux voies de sortie 8" (voir figures 16 et 18). En inversant les branchements desdits diviseurs 35 et 8", il est possible de réaliser des collecteurs rassemblant plusieurs flux parallèles en un flux unique, à l'inverse des diviseurs.

Lesdits diviseurs/collecteurs 35 et 8" peuvent, le cas échéant, comporter une sortie supplémentaire de vidange ou d'évacuation des résidus, par exemple à l'opposé de la voie d'entrée.

De plus, la ou les sortie(s) ou entrée(s) desdits diviseurs ou collecteurs peuvent, le cas échéant, être contrôlée(s) par des vannes monovoie (15), lorsqu'aucun contrôle postérieur du ou des flux n'est prévu.

Sur les figures 5 à 7, 10, 11, 14, 16, 18 et 20 des dessins annexés, les vannes monovoie 15 ou les vannes individuelles des unités de vannes multivoies 16a, 16b et 16c de gestion des entrées/sorties sont représentées sous la forme d'un symbole constitué par un cercle renfermant une croix ou un signe de multiplication.

Comme le montre la figure 10 à titre d'exemple pour la sous-unité 1', l'appareil 1 comporte pour chaque module 2 un circuit de transfert/répartition/mélange, ce dernier étant principalement constitué par une unité de vanne multivoies formant un sélecteur 17 dont trois canaux secondaires 17" sont respectivement reliés, d'une part, à au moins un réservoir de solution de transfert 12, d'autre part, audit contenant 6 formant chambre de mélange secondaire pour ledit module 2 et, enfin, au contenant 7 formant chambre de mélange principale, à travers une unité de vannes multivoies 16a de gestion des entrées/sorties, au niveau des ouvertures extérieures de conduits verticaux ou de passages radiaux débouchant dans le volume intérieur desdits contenants 6 et 7 légèrement au-dessus du filtre de rétention 21', 21" délimitant le fond de la partie fonctionnelle desdits

contenants 6, 7, et dont un quatrième canal secondaire 17', 17" est relié à l'entrée du canal commun 35' d'un diviseur de flux équimolaire 35 dont les sorties des canaux de distribution 35" sont reliées, par l'intermédiaire des portions 35''' de conduits présentant des longueurs identiques et à travers des unités de vannes 16a de gestion des entrées/sorties, aux différents réacteurs 3 du module 2 considéré(e), au niveau des ouvertures extérieures de conduits débouchant dans les parties des volumes intérieurs formant chambres de réaction 3''' desdits réacteurs 3 destinées à contenir les milieux réactionnels, préférentiellement légèrement au-dessus des filtres de rétention 21 délimitant les fonds desdites parties de volumes.

Le contenant 7 est relié par une pluralité de lignes 43 de transfert aux modules 2 des sous-unités 1". Ces lignes 43 intègrent chacune une vanne 15 contrôlant la circulation dans la ligne 43 correspondante et peuvent être reliées au contenant 7 au niveau de conduits verticaux ou de passages radiaux (en traits interrompus sur la figure 10).

La figure 10 montre également une partie d'un circuit d'alimentation et de recyclage de la solution de transfert, s'étendant à tout l'appareil 1. Ce circuit est articulé autour du réservoir principal de solution de transfert 12, pouvant être mis sous pression de gaz propulseur ou sous détente par actionnement de vannes 15 adaptées, et comprend une première unité de vannes 16l de contrôle de la distribution de solution de transfert aux différentes sous-unités 1', 1" et une seconde unité de vannes multivoies 16m de contrôle de la collecte de la solution de transfert à partir des différentes sous-unités 1', 1", par l'intermédiaire de collecteurs 35 reliés aux sorties des voies de vidange des unités de vannes 16c de gestion des entrées/sorties des bouchons inférieurs 3''', 6" et 7" des réacteurs 3 et contenants 6 et 7.

On notera que les flux des sorties de l'unité de vannes multivoies 16l ne sont pas directement acheminés vers le canal secondaire d'entrée 17" des sélecteurs 17 concernés des différents modules 2, mais transitent par une portion d'un circuit de distribution de solvants, ce afin de permettre un nettoyage du circuit de transfert/répartition/mélange par ces solvants.

Comme le montrent les figures 11 à 22 des dessins annexés, ledit appareil 1 comprend en outre, pour chaque module 2 ou chaque sous-unité 1', 1", d'une part, un circuit d'alimentation en et de distribution des synthons combinatoires et secondaires et des réactifs de couplage, et des

segments parallèles de circuits d'injection de résine débouchant directement dans le volume intérieur respectivement des chambres 3''' de réacteurs 3, des chambres de mélange secondaires 6 et de la chambre de mélange principale 7, d'autre part, un circuit d'alimentation en et de distribution de solvants de rinçage, de lavage et de nettoyage, un circuit d'alimentation en et de distribution de solvants de déprotection générale, un circuit d'alimentation en et de distribution de réactifs de déprotection TFA et un circuit de détente des différentes chambres 3''', 6 et 7, reliés à des sites de branchement de canaux d'injection 23, 25, 27 ou d'évacuation 23', 25', 27' ménagés dans le bouchon supérieur 3'', 6', 7' respectivement des réacteurs 3, des contenants formant chambres de mélange secondaires 6 et du contenant formant chambre de mélange principal 7 et, enfin, un circuit de soutirage contrôlé de phases liquides présentes dans lesdites chambres et un circuit de vidange et d'évacuation des déchets, reliés à des sites de branchement formés en sortie des passages 22, 24, 26 ménagés dans les bouchons inférieurs des réacteurs 3, des contenants de mélanges secondaires 6 et du contenant de mélange principal 7.

Selon une caractéristique de l'invention, représentée plus particulièrement sur les figures 11 à 13 des dessins annexés, un circuit de distribution des synthons et des réactifs de couplage est associé à chaque sous-unité 1', 1'' dudit appareil 1, ce circuit étant éventuellement constitué de deux sous-circuits d'alimentation distincts, à savoir, d'une part, un sous-circuit d'alimentation en synthons combinatoires comprenant une unité 16d de vannes multivoies de sélection de synthons pour chaque réacteur 3 d'un module de synthèse 2, dont la sortie du canal principal commun 16' est reliée à une première, d'une paire montée en cascade, d'unités 16b de vannes multivoies de gestion des entrées/sorties d'un passage ou conduit débouchant dans le volume intérieur du réacteur 3 correspondant, préférentiellement au-dessus d'un filtre de rétention 21 du support de synthèse solide et, d'autre part, un sous-circuit d'alimentation en synthons secondaires et en réactifs de couplage comprenant des unités 16e de vannes multivoies de sélection de synthons et de réactifs, montés en parallèle, dont les sorties des canaux principaux 16' sont reliés aux canaux d'entrée d'un sélecteur 17, les canaux de sortie 17''' de ce dernier étant reliés aux canaux d'entrée 16'' correspondants desdites premières unités 16b de vannes multivoies de gestion des entrées/sorties au niveau des réacteurs 3 ou à des canaux d'entrée 16'' d'unités de vannes multivoies 16b de gestion des

entrées/sorties au niveau de passages ou de conduits débouchant dans les volumes intérieurs des contenants 6, 7 concernés d'un module 2 ou de la sous-unité 1 considéré, le cas échéant par l'intermédiaire d'une unité de vannes multivoies de distribution multiplexée 16f pour la sélection des réacteurs 3 du module 2 concerné, les unités de vannes multivoies de sélection 16d et 16e comportant chacune en outre un canal d'entrée 16" pour l'injection de solvant(s) de lavage et de nettoyage, relié au canal principal 16' correspondant au niveau de son extrémité opposée à sa sortie, et les unités de vannes multivoies de gestion 16b, de sélection 16f et formant sélecteur 17 comportant chacune un canal de sortie 16" pour l'évacuation des déchets vers des réservoirs 13 de vidange et de récupération par l'intermédiaire d'un collecteur 35, ledit canal de sortie 16" étant relié au canal principal 16' correspondant de l'unité de vannes 16b, 16f, 17 considérée au niveau ou à proximité de l'une de ses extrémités.

Au circuit de distribution des synthons et des réactifs de couplage décrit ci-dessus est associé, comme le montre également la figure 11, un circuit secondaire de sélection et d'injection de solvants de lavage et de nettoyage comprenant une unité de vanne multivoies 16n permettant l'injection de différents liquides de lavage et de nettoyage et de gaz propulseur (N₂) dans des canaux d'entrée 16" respectifs des unités de vannes multivoies de sélection de synthons combinatoires 16d et de sélection de synthons secondaires et de réactifs de couplage 16e.

Il est ainsi possible d'injecter des solvants de nettoyage adéquats dans tout le circuit de distribution précité, avec évacuation vers le distributeur de déchet au niveau de canaux de sortie respectifs des secondes composantes des unités de vannes multivoies 16b.

L'injection des solvants dans les unités de vannes 16d et 16e s'effectue au niveau de canaux d'entrée 16" situés à l'opposé de la sortie du canal principal 16' de chacune desdites unités.

L'injection de tels solvants de nettoyage pourra être réalisée, pour plus d'efficacité, de manière discontinue, avec intercalage d'injection de N₂, de manière à constituer des segments liquides et gazeux alternatifs et séquentiels.

Dans les paires d'unités de vannes multivoies 16b affectées à la gestion des entrées/sorties des réacteurs 3 et reliées entre elles par leurs canaux principaux communs, la première unité permet d'effectuer une sélection entre les synthons combinatoires, qui ne sont injectés que dans les

- 19 -

réacteurs 3 et non dans les contenants 6 et 7, et les synthons secondaires et les réactifs, la seconde unité comportant un premier canal de sortie relié à l'entrée du passage ou conduit débouchant dans la chambre 3''' et un second canal de sortie relié au collecteur 35 (sur la figure 23 seule la seconde unité est représentée).

Les figures 12 et 13 représentent (avec des symboliques légèrement différentes pour les réacteurs et les contenants) respectivement, de manière disjointe, le sous-circuit d'alimentation en synthons combinatoires et le sous-circuit d'alimentation en synthons secondaires et en réactifs de couplage. Ces figures pourront, par exemple, être affichées sur un écran lors d'une distribution d'une des substances précitées avec mise en évidence des synthons, réactifs ou solvants de nettoyage injectés, ce pour indiquer à l'utilisateur l'opération en cours.

Conformément à une autre caractéristique de l'invention, représentée aux figures 14 et 15 des dessins annexés, un circuit de distribution de solvants de lavage, de nettoyage et de rinçage et de solution de transfert est associé à chaque sous-unité 1', 1'', ledit circuit étant principalement constitué par au moins une unité de vannes multivoies de sélection de solvants 16g dont les canaux d'entrée 16'' sont reliés à différents réservoirs de solvant(s) et de solution 10, 12 pouvant être mis sous pression séparément au moyen d'au moins une unité 16h de vannes multivoies de mise sous pression sélective dont le canal principal 16' est alimenté en gaz propulseur et dont les canaux de sortie 16''' sont reliés chacun à un réservoir de solvant ou de solution 10, 12, la sortie du canal principal 16' de l'unité de vannes de sélection de solvants 16g étant reliée à l'entrée d'alimentation commune 31' d'un bloc distributeur radial 31 comprenant plusieurs vannes monovoie 15 dont les canaux d'entrée 16'' sont reliés à ladite entrée d'alimentation 31' et dont les canaux de sortie 16''' alimentent, à travers des doseurs volumétriques 14, 14' adaptés, d'une part, un diviseur de flux 35 équimolaire dont les canaux de sortie 35'' sont reliés à une vanne 15a de contrôle d'entrée d'un canal d'injection 23 d'un bouchon supérieur 3'' d'un réacteur 3 du module 2 ou de la sous-unité 1' concerné, d'autre part, le ou un contenant 6 concerné formant chambre de mélange secondaire et, le cas échéant, le contenant 7 formant chambre de mélange principale, ce par l'intermédiaire d'un canal d'injection 25, 27 de leur bouchon supérieur respectif 6', 7'', dont l'ouverture est contrôlée par une vanne 15a.

- 20 -

Lorsque le nombre de solvants est important, on installe
avantageusement deux unités de vannes multivoies de sélection 16g en
série, en les reliant au niveau de leurs canaux principaux 16' respectifs. Un
montage similaire pourra être réalisé avec les unités de vannes multivoies
5 16h de mise sous pression sélective.

Les capillaires de mesure de niveaux des doseurs volumétriques
14 et 14' sont quant à eux reliés, par un collecteur/diviseur 35 au circuit de
distribution de gaz propulseur et à un circuit de détente par barbotage, sous
le contrôle de deux vannes monovoie 15.

10 Selon une autre caractéristique de l'invention, et comme le
montrent les figures 16 et 17 des dessins annexés, un circuit de distribution
de réactifs de déprotection générale est associé à chaque sous-unité 1', 1'',
ledit circuit étant principalement constitué par au moins deux unités 16i de
15 vannes multivoies de sélection de solvants montés en série, dont les canaux
d'entrée 16'' sont reliés à différents réservoirs 11 de réactif(s) de
déprotection générale pouvant être mis sous pression séparément,
avantageusement à des pressions différentes, au moyen d'au moins deux
unités 16j de vannes multivoies de mise sous pression dont le canal
principal 16' est alimenté en gaz propulseur et dont les canaux de
20 sortie 16''' sont reliés chacun à un réservoir 11 de solvants, directement ou
par l'intermédiaire d'une structure intermédiaire de détente 32, la sortie du
canal principal 16' de l'unité 16i de vannes multivoies de sélection de
solvants étant reliée à l'entrée d'alimentation commune 31' d'un bloc
distributeur radial 31 comprenant plusieurs vannes monovoie 15 dont les
25 ouvertures d'entrée sont reliées à ladite entrée d'alimentation commune 31'
et dont les ouvertures de sortie alimentent, d'une part, le canal d'entrée 35'
d'un diviseur de flux 35 dont les canaux de sortie 35'' sont reliés chacun, à
travers une vanne 15b de contrôle d'entrée, à l'ouverture extérieure d'un
canal d'injection 23 d'un bouchon supérieur 3'' d'un réacteur 3 du module 2
30 ou de la sous-unité 1' concerné et, d'autre part, le ou un contenant 6
concerné formant chambre de mélange secondaire et, le cas échéant, le
contenant 7 formant chambre de mélange principale, ce à travers un canal
d'injection 25, 27 de leur bouchon supérieur respectif 6', 7', dont l'ouverture
est contrôlée par une vanne 15b.

35 Ainsi, chacun des canaux d'entrée 16'' des deux unités de
vannes 16i est mis sous une pression de gaz propulseur spécifique fournie
par un canal de sortie 16''' correspondant d'une des deux unités de vannes

16j, par l'intermédiaire des réservoirs ou bouteilles de réactifs de déprotection 11 concerné(e)s.

En outre, un circuit secondaire de distribution de réactifs de couplage est partiellement interconnecté avec chaque circuit de distribution de réactifs de déprotection, la sortie du canal principal 16' d'une unité 16k de vannes multivoies de sélection de réactifs de couplage, dont les canaux d'entrée 16" sont reliés à différents réservoirs 9" de réactifs de couplage, étant également reliée à l'entrée d'alimentation commune 31' du distributeur radial 31 faisant partie du circuit de distribution des réactifs de déprotection générale, ce éventuellement par l'intermédiaire d'un collecteur 35 formant sélecteur d'alimentation entre les réactifs de déprotection et les réactifs de couplage.

Le canal d'entrée 16" de l'unité de vannes 16k, ainsi que le canal d'entrée 16" de la première des deux unités de vannes 16i, situés aux extrémités des canaux principaux 16' respectifs opposées à leurs sorties sont directement reliés à une ligne d'alimentation en gaz propulseur, ce en vue de la purge du circuit de distribution de réactifs de déprotection et du circuit secondaire de distribution de réactifs de couplage, l'évacuation des résidus s'effectuant par un canal de sortie supplémentaire d'un des deux diffuseurs 35, relié chacun par une ligne d'évacuation correspondante à un récipient 44 de récupération contenant une solution neutralisante.

Comme le montrent les figures 18 et 19 des dessins annexés, un circuit de distribution de réactifs de déprotection TFA est prévu pour chaque sous-unité 1', 1", ledit circuit étant essentiellement constitué par un distributeur radial 31 dont le canal d'alimentation 31' est alimenté de manière contrôlée par l'intermédiaire d'un collecteur 8" en des solutions de réactifs de déprotection TFA à des concentrations différentes issus de réservoirs séparés 11' et dont les canaux de sortie des vannes 15 sont respectivement reliés, d'une part, à un diviseur de flux 35 dont les canaux de sortie 35" sont reliés chacun, à travers une vanne 15c de contrôle d'entrée, à un canal d'injection 23 d'un bouchon supérieur 3" d'un réacteur 3 du ou des deux module(s) 2 concerné(s), d'autre part, au(x) canaux d'injection 25, 27 des bouchons supérieurs 6', 7' du ou des contenant(s) 6, 7 concerné(s) formant chambre(s) de mélange secondaire(s) ou principale, dont l'ouverture est contrôlée par une vanne 15c correspondante.

Les portions de conduits 35" reliant les canaux radiaux 35 aux différentes vannes 15c présentent des longueurs identiques et le diffuseur

35, ainsi que le bloc de distribution 31, sont reliés par une ligne d'évacuation des résidus à un récipient 45 contenant une solution neutralisante. Ce circuit de mise sous pression et de détente des deux réservoirs 11' de réactifs de déprotection TFA présentera également une
5 ligne de détente aboutissant en barbotage dans ledit récipient 45.

Conformément à une autre caractéristique de l'invention, représentée à la figure 20 des dessins annexés, un circuit de détente est associé à chaque sous-unité 1', 1'', ledit circuit étant constitué d'une pluralité
10 de lignes de détente parallèles 33 intégrant des valves anti-retour 33', reliés à leur extrémité amont à travers des vannes 15d de contrôle d'entrée correspondantes aux canaux d'évacuation 23', 25', 27' des bouchons supérieurs 3'', 6', 7' des réacteurs 3 et contenants concernés 6, 7 et réunis à leurs extrémités aval opposées dans un montage en barbotage 34 dans un liquide décontaminant contenu dans un récipient 34' soumis à l'aspiration
15 d'une hotte.

De même, un circuit d'évacuation des déchets des réacteurs 3 et contenants 6, 7, et le cas échéant de soutirage par leur bouchon inférieur 3''', 6'', 7'', est prévu pour chaque sous-unité 1', 1'', les différentes lignes d'évacuation étant reliées, d'une part, à travers les vannes correspondantes
20 des unités de vannes 16c de gestion des entrées/sorties, aux orifices de sortie des passages 22, 24, 26 des bouchons inférieurs 3''', 6'', 7'' desdits réacteurs 3 et contenants 6, 7 et, d'autre part, à des canaux d'entrée de collecteurs 8'' de déchets, éventuellement montés en cascade par interconnexion et reliés, le cas échéant par un sélecteur de sortie 17, aux
25 réservoirs de vidange et de récupération 13.

Comme le montre la figure 21 des dessins annexés, le circuit de distribution et d'injection de gaz propulseur est principalement constitué par une ligne d'alimentation principale 36 connectée à une source 36' de gaz propulseur sous haute pression et par plusieurs lignes d'alimentation
30 secondaires parallèles 37 dérivées de ladite ligne d'alimentation principale à travers des vannes de détente 38 à pressions calibrées, reliées respectivement, de manière directe, aux réservoirs 9, 9', 9'', 10, 11, 12 de solvants, de réactifs et de substances de base pour les synthèses, et, de manière indirecte, aux réacteurs 3 et aux contenants 6, 7 formant chambres
35 de mélange principale et secondaires, par les différents circuits de circulation de fluides, et associées chacune à une soupape de sécurité de surpression 37' montée en parallèle sur la ligne 37 considérée, chaque ligne

- 23 -

d'alimentation secondaire 37 intégrant au moins un module déshydrateur 39 au gel de silice et un module à filtre en papier 40 traversés par le flux de gaz propulseur circulant dans ladite ligne secondaire 37.

En vue d'assurer une régulation de température précise pour
5 chaque ensemble module 2/contenant 6, chaque sous-unité 1', 1" dudit
appareil 1 comprend un dispositif de régulation de température intégrant
une unité 28 de commande et de contrôle, contrôlé par l'unité informatique
19 et formant en coopération avec des sondes 29 de mesure de la
10 température interne dans les chambres des réacteurs 3 et des chambres de
mélange secondaires 6 et des tubes de transfert 30 du type Dewar reliées,
d'une part, à une source de fluide contrôlé en température et, d'autre part,
aux entrées des moyens de chauffage/refroidissement 4, autant de boucles
indépendantes de régulation et d'asservissement en température, à savoir
15 une pour chacun des modules 2 de réacteurs 3 et une pour chacune des
chambres de mélange secondaires 6 (voir figure 9).

Plus précisément, chaque module de synthèse 2 est pourvu d'un
dispositif de régulation de température sous la forme d'une ligne 41
d'alimentation des moyens de chauffage/refroidissement 4 des réacteurs 3,
sous forme de serpentins, en fluide gazeux thermorégulé, comprenant
20 essentiellement un tube de transfert 30 du type Dewar intégrant un moyen
de chauffage, relié par l'une de ses extrémités auxdits serpentins 4 et par son
extrémité opposée à une source 42 de fluide gazeux à une température
sensiblement inférieure à la température la plus basse souhaitée pour les
réacteurs 3, au moins un, et préférentiellement plusieurs, des réacteurs 3
25 intégrant une sonde de mesure 29 de la température dans leur volume
interne dont le signal de sortie est évalué par une unité 28 de commande et
de contrôle du débit du fluide gazeux et de son chauffage dans le tube de
transfert 30, formant avec ladite ou lesdites sonde(s) 29 une boucle de
régulation de la température de chaque module 2 concerné, ladite unité 28
30 de commande et de contrôle étant éventuellement commune à au moins
deux modules 2 ou à une sous-unité 1', 1".

Chaque réacteur 3 et contenant secondaire 6 comprend, en
outre, comme le montre la figure 4, un moyen de condensation 4'
permettant, en association avec le circuit de détente représenté sur la figure
35 20, de contrôler le reflux dans lesdits réacteurs 3 et contenants 6.

Les moyens de condensation 4', par exemple sous forme de
serpentins entourant les corps de réacteurs ou contenants à réguler (voir

- 24 -

également la demande de brevet français n° 00 03478 précitée), pourront être alimentés en eau à température ambiante dont le débit est régulé en fonction du solvant en présence (point de rosée).

5 Cette régulation est réalisée avec un contrôle visuel au niveau des valves anti-retour 33' (présentant des corps transparents et montés de manière apparente sur l'appareil), avec vérification de la présence ou non de condensation dans ces dernières, et/ou au niveau du récipient 34' (apparition des bulles).

10 De même, ces valves 33' permettent d'éviter une éventuelle aspiration de liquide décontaminant dans les réacteurs 3 ou contenants 6 lorsque ces derniers sont soumis à un refroidissement engendrant une dépression dans leurs chambres respectives.

15 Compte tenu de la constitution et de l'isolation symétriques des modules 2, ainsi que des moyens 4 de chauffage/refroidissement et des moyens de condensation 4', une unique sonde 29 pour chaque module 2 sera suffisante, les réacteurs 3 étant tous soumis à des conditions thermiques identiques.

20 La figure 22 illustre de manière schématique les lignes d'injection de résine, servant de support de synthèse, dans les réacteurs 3 et les contenants 6, 7 par l'intermédiaire de canaux ou de passages débouchant légèrement au-dessus des filtres de rétention respectifs 21, 21' et 21".

A l'appui des figures 29, 30 et 31, il est procédé ci-après à la description d'un exemple illustratif, mais non limitatif, de réalisation pratique possible d'une sous-unité 1".

25 Comme le montrent ces figures, une telle sous-unité 1" pourra présenter, outre une constitution fonctionnelle symétrique autour des deux ensembles module 2/contenant 6, également une structure étagée ou par niveaux.

30 Ainsi, un magasin inférieur 46 recevant les réservoirs 10, 11, 12 de solvants, de réactifs de déprotection générale, de réactifs de déprotection TFA et de solution de transfert recyclée est installé au niveau 0.

35 Au niveau 1, on trouve les entrées/sorties des lignes d'alimentation des moyens de chauffage/refroidissement 4 et des moyens de condensation 4'.

Les contenants 6 et les réacteurs 3 montés en modules 2 sont installés au niveau 2 et le niveau immédiatement au-dessus (niveau 3)

- 25 -

renferme les vannes 15a à 15d et les unités de vannes 16 et 16b gérant les entrées/sorties au niveau des réacteurs 3 et contenants 6, ainsi que les moteurs et les mécanismes d'entraînement des organes d'agitation 5.

5 Ledit niveau 3 comprend également, en position frontale apparente, les valves anti-retour 33' et le récipient 34' de détente et d'expansion.

10 Le niveau 4 renferme l'unité 28 de commande et de contrôle régulant la température (de $- 80^{\circ}\text{C}$ à $+ 100^{\circ}\text{C}$) dans les chambres des réacteurs 3 et contenants 6 de la sous-unité 1" considérée ainsi que le superviseur électronique 28' de gestion et de contrôle de ladite sous-unité 1".

15 Le niveau supérieur (niveau 5) comporte quant à lui un magasin 47 renfermant notamment les réservoirs 9, 9' et 9" de synthons combinatoires, de synthons secondaires et de réactifs de couplage (avec une disposition étagée), les volumètres 14, 14', des réservoirs 10 supplémentaires de solvants de nettoyage, de lavage et de rinçage et le réservoir 12' de solution de transfert pure. En outre, ce magasin 47 pourra également renfermer l'électronique et la fluidique nécessaires pour assurer la distribution contrôlée des substances précitées.

20 Les différents composants, récipients et parties précités sont bien entendu montés ou disposés sur des supports adaptés, le cas échéant de manière amovible, ces supports étant eux-mêmes installés sur une superstructure porteuse.

25 La présente invention a également pour objet un procédé de synthèse de molécules organiques au moyen de l'appareil 1, tel que décrit ci-dessus, par application d'un protocole de synthèse combinatoire sur phase solide.

30 Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend notamment au moins une opération de transfert et de mélange des produits de synthèse intermédiaires sur leur support de synthèse solide (produits de synthèse + résine) présents dans les différents réacteurs 3 des différents modules 2, dans le contenant 7 formant chambre de mélange principale ou dans les contenants 6 formant chambres de mélange secondaires et associés, respectivement, chacun à un module 2, suivi d'une opération inverse de transfert et de répartition contrôlée des produits de synthèse intermédiaires sur support solide, présents dans les contenants 6 ou dans le contenant 7, 35 soit dans les réacteurs 3 des différents modules 2 ou les réacteurs 3 des

- 26 -

modules 2 respectivement concernés, soit dans les différents contenants 6, lesdits produits de synthèse intermédiaires sur support solide, étant, avant chaque opération de transfert, mis en suspension dans une solution de transfert chimiquement inerte par rapport auxdits produits de synthèse intermédiaires, le volume de solution de transfert étant environ dix fois supérieur au volume produits de synthèse intermédiaires sur support solide à mettre en suspension et ladite solution de transfert étant récupérée et recyclée après chaque opération et opération inverse précitées et avant enchaînement de toute phase opératoire consécutive (voir aussi figure 10).

10 Plus précisément, chaque opération de transfert et de mélange consiste essentiellement, pour un module 2 donné et son circuit de transfert/mélange/répartition, à remplir les portions de conduits 8, 8' et 35'' et les canaux du sélecteur 17 et du diviseur 35 de solution de transfert fraîche en mettant sous pression un réservoir 12' correspondant et en ouvrant, de manière répétée, séquentiellement les vannes correspondantes des unités de vannes 16a des différents réacteurs 3 du module 2 concerné, puis les vannes correspondantes des unités de vannes 16a du contenant 6 et/ou 7, à remplir ensuite lesdites portions de conduits et lesdits canaux par injection de la solution de transfert dans les réacteurs 3 et contenant(s) 6 et/ou 7 respectif(s) et à vidanger lesdits réacteurs 3 et contenants 6 et/ou 7 de leur surplus de solution de transfert dans le réservoir 13 à déchets, puis à remplir lesdits réacteurs 3 de solution de transfert et à actionner les organes d'agitation mécaniques 5 pour mettre en suspension les produits de synthèse intermédiaires sur support solide dans le liquide de transfert présent dans lesdits réacteurs 3, à transférer la majorité, préférentiellement environ 80 %, du contenu desdits réacteurs 3 dans le contenant 6 ou 7, d'une part, en ouvrant les vannes 15 ou unités de vannes 16a de gestion des entrées/sorties, associée chacune à l'ouverture extérieure d'un conduit vertical ou d'un passage radial débouchant dans le volume intérieur du contenant 6 concerné ou du contenant 7 et, d'autre part, en ouvrant de manière répétée et séquentiellement les vannes respectives des unités de vannes 16a de gestion des entrées/sorties des différents réacteurs 3 du module 2 concerné, reliées aux ouvertures extérieures de conduits débouchant dans les chambres de réaction 3''' légèrement au-dessus des filtres de rétention 21, ce en mettant successivement lesdites chambres 3''' sous pression de gaz propulseur pendant des intervalles de temps donnés et après avoir configuré de manière appropriée le sélecteur 17 associé au

module 2 concerné, à évacuer ensuite le reste de solution de transfert par les passages de vidange 22 des bouchons inférieurs 3^{'''} desdits réacteurs 3 en l'acheminant dans le réservoir 12, à remplir lesdits réacteurs 3 à nouveau de solution de transfert provenant du réservoir 12 mis sous pression et à agiter leur contenu résultant, à reprendre les opérations de transfert séquentiel et d'évacuation précitées et, enfin, à reprendre au moins une troisième fois lesdites opérations précitées de remplissage des réacteurs 3, d'agitation, de transfert séquentiel et d'évacuation.

Lorsque l'opération de transfert/mélange concerne le contenant 7 et plusieurs, voire la totalité des modules 2, les différentes phases opératoires décrites ci-dessus et affectant les réacteurs 3 pourront être exécutées simultanément au niveau des différents modules 2 et sous-unités 1', 1'' concernés.

De même, chaque opération de transfert et de répartition contrôlée consiste essentiellement, après lavage des portions de conduits 8, 35^{'''} et des canaux du sélecteur 17 et du diviseur 35 destinées à former par coopération le circuit de transfert et de répartition souhaité, à mettre en suspension les produits de synthèse intermédiaires, et le cas échéant le support de synthèse associé, par injection de solution de transfert issue d'un réservoir 12 correspondant dans le contenant 7 ou le(s) contenant(s) 6 concerné(s) et agitation consécutive au moyen d'un organe mécanique d'agitation 5, à remplir le circuit de transfert et de répartition de solution de transfert, à ouvrir la ou les vanne(s) 15 ou unité(s) de vanne(s) 16a de gestion des entrées/sorties associées chacune à l'ouverture extérieure d'un conduit vertical ou d'un passage radial débouchant dans le volume intérieur du ou de chacun desdits contenant(s) 6 ou du contenant 7 concerné(s), à configurer le ou les sélecteur(s) 17 associé(s) au(x) module(s) 2 concerné(s) de manière à établir la communication avec le ou les diviseur(s) 15 dudit ou desdits module(s) 2, à mettre sous pression de gaz propulseur le contenant 7 ou le(s) contenant(s) 6, puis à actionner à l'ouverture, séquentiellement et consécutivement, selon des cycles en boucles, les vannes respectives des unités de vannes 16a de gestion des entrées/sorties des différents réacteurs 3 du ou des module(s) 2 concerné(s) contrôlant l'accès au niveau des ouvertures extérieures de conduits débouchant dans les chambres de réaction 3^{'''} desdits réacteurs 3, le cas échéant simultanément pour des réacteurs 3 de différents modules 2, à répéter les cycles précités un nombre de fois suffisant pour réduire sensiblement le volume de solution dans le ou

- 28 -

les contenant(s) 6 ou 7, préférentiellement d'environ 75 à 95 %, puis à injecter une quantité additionnelle de solution de transfert dans le ou les contenant(s) 6 ou 7 et à agiter le mélange résultant, à transférer ledit mélange comme précédemment du ou des contenant(s) 6 ou 7 vers les réacteurs 3 concernés, à répéter ces deux dernières phases opératoires au moins une fois encore, puis à vidanger le ou les contenant(s) 6 ou 7 concernés et à extraire la solution de transfert desdits réacteurs 3 et à la recycler par acheminement en retour vers le réservoir 12 correspondant.

Conformément à une caractéristique de l'invention, la division ou le fractionnement par répartition, entre les différents réacteurs 3 de chaque module 2 concerné, du contenu du contenant 7 ou du contenant 6 associé audit module 2 durant une opération de transfert et de répartition contrôlée, est déterminé par le contrôle des durées d'actionnement à l'ouverture des vannes respectives des unités de vannes 16a de gestion des différents réacteurs 3 dudit module 2 durant chaque cycle d'actionnement.

Afin d'éviter une répartition inégale ou non contrôlée des produits de synthèse intermédiaires du fait d'une mauvaise détermination du début d'injection de ces derniers, il est avantageusement prévu que, pendant une première phase de l'opération de transfert et de répartition contrôlée, correspondant à l'évacuation de la solution de transfert pure, c'est-à-dire non chargée en produits de synthèse intermédiaires, présente dans les portions de circuit 8, 35" par injections fragmentaires successives dans les différents réacteurs 3 du ou des modules 2 concernés, les durées d'actionnement des vannes des unités de vannes 16a de gestion des entrées/sorties desdits réacteurs 3 sont identiques pour tous les réacteurs 3 et de faible longueur, en particulier en fin de ladite phase d'évacuation et début de la phase d'injection dans les réacteurs 3 de solution de transfert chargée en produits de synthèse intermédiaires provenant du ou des contenants 6, 7.

En vue de réduire les durées des phases de transfert/répartition, il peut, en outre, être prévu que, dans le cas d'une opération de transfert et de répartition contrôlée à partir du contenant 7 vers plusieurs modules 2, les réacteurs 3 de même rang des différents modules 2 concernés sont, de manière répétée et en fonction des cycles d'actionnement, actionnés simultanément et pendant des durées identiques dans le cas d'une répartition équimolaire entre modules 2.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la solution de transfert consiste en un mélange de DCM (dichlorométhane) et de DMF

(diméthylformamide), avantageusement avec un rapport volumique mutuel d'environ 1.

On notera que la répartition du contenu d'un contenant 6 entre les réacteurs 3 du module 2 associé à ce dernier, et la répartition du contenu du contenant 7 entre les réacteurs 3 des différents modules 2, ou entre les différents contenants 6, peut être effectuée de manière égalitaire (mêmes quantités injectées dans les différents réacteurs 3 ou contenants 6) ou inégalitaire, en contrôlant les quantités distribuées au moyen des temps d'actionnement des vannes ou unités de vannes concernées par ces transferts.

Il convient également de souligner ici la très grande précision, autant en termes quantitatifs que qualificatifs, de l'opération de transfert/répartition, notamment en mettant en œuvre des séquences d'actionnement des vannes concernées de faibles durées.

Ainsi, quelle que soit la répartition des substances dans les contenants 6 ou le contenant 7, l'opération de transfert/répartition selon l'invention permet de retrouver des images exactes, par duplication, du mélange présent dans ce(s) contenant(s) 6 ou 7 dans les réacteurs 3 destinataires, le prélèvement de substance dans ce(s) contenant(s) 6 ou 7 s'effectuant par strates successives de faible épaisseur dans lesquelles le mélange peut être considéré comme étant sensiblement homogène, ces strates étant ensuite alternativement et régulièrement transférées vers les différents réacteurs 3 concernés.

En outre, l'agitation des contenus des contenants 6 et 7 avant chaque opération de transfert/répartition permet à la fois de désagglomérer éventuellement les substances présentes et d'homogénéiser leur répartition.

Ces opérations de transfert/mélange et de transfert, bien que décrites en relation avec l'appareil automatique de synthèse 1 selon l'invention et dans le cadre d'un procédé de synthèse de molécules organiques, peuvent bien entendu également être mises en œuvre dans d'autres contextes que celui de la présente invention et dans d'autres applications nécessitant le transfert de substances liquides entre plusieurs contenants primaires (réacteurs 3 par exemple) et un contenant secondaire (contenant 6 ou 7) dont la capacité est suffisante pour accepter les contenus desdits contenants primaires, en particulier lorsqu'il y a lieu de réaliser une répartition homogène et équilibrée précise du contenu du contenant secondaire dans les différents contenants primaires concernés.

- 30 -

En effet, il suffit pour la mise en œuvre de ces opérations de disposer de moyens de contrôle de l'évacuation et de l'admission de substances au niveau des contenants primaires et du contenant secondaire, pouvant être commandés de manière précise, selon le schéma opératoire décrit ci-dessus, et d'un circuit de lignes de transfert équivalent pour les différents contenants primaires (même longueur, même section, même rapport de division).

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée au mode de réalisation décrit et représenté aux dessins annexés. Des modifications restent possibles, notamment du point de vue de la constitution des divers éléments ou par substitution d'équivalents techniques, sans sortir pour autant du domaine de protection de l'invention.

REVENDICATIONS

1) Appareil automatique pour la synthèse de molécules organiques, notamment en phase solide, selon des protocoles de synthèses combinatoires ou parallèles, caractérisé en ce qu'il est principalement constitué, d'une part, par plusieurs modules de synthèse (2) comportant
5 chacun entre trois et dix, préférentiellement cinq, réacteurs (3) formés chacun d'un corps tubulaire (3') délimitant, en coopération avec un bouchon supérieur (3'') d'injection et de détente et un bouchon inférieur (3''') amovible de soutirage contrôlé et de vidange, une chambre de réaction (3''''') normalement fermée de manière étanche et contrôlée en température par
10 des moyens de chauffage et de refroidissement (4) et pourvus d'un moyen d'agitation (5) du milieu réactionnel par bullage et/ou par l'intermédiaire d'un organe mécanique, un contenant (6) formant chambre de mélange secondaire et dont la contenance correspond au moins à la somme des contenances des réacteurs (3) d'un module (2), étant associé à chaque
15 module (3) et un contenant (7) supplémentaire étant prévu, formant une chambre de mélange principale dont la contenance correspond au moins à la somme des contenances des différentes chambres de mélange secondaires (6), d'autre part, par au moins un circuit pour le transfert des contenus des réacteurs (3) vers le contenant (6) associé au module de synthèse (2)
20 considéré et/ou vers le contenant (7) et la répartition contrôlée du contenu d'un ou des contenants (6) entre les réacteurs (3) du module (2) associé et/ou du contenu du contenant (7) entre les contenants (6) ou les réacteurs (3) d'un, de plusieurs ou de tous les modules (2) de l'appareil (1), ainsi qu'au moins un circuit d'alimentation ou d'évacuation relié notamment aux
25 différentes entrées/sorties des réacteurs (3) et des contenants (6, 7), ces circuits permettant la circulation de fluide(s) sous l'action d'un gaz propulseur inerte ou neutre et étant formés de conduits ou portions de conduits (8) interconnectés entre eux et reliant lesdits réacteurs (3) et contenants (6, 7) entre eux et à des réservoirs (9, 10, 11, 12, 13) de
30 solutions et à des lignes de détente, d'aspiration et d'injection de gaz propulseur ou de bullage, ces connexions étant établies temporairement au moyen de vannes monovoie (15) ou d'unités (16, 17) de vannes multivoies

et monoblocs constituant des nœuds programmables de configuration desdits circuits ou des organes de commande et de gestion des entrées/sorties des réacteurs (3) et contenant (6, 7) et, enfin, par un système superviseur ramifié (18) de gestion et de contrôle de la circulation et de la distribution des fluides dans les circuits précités et de la température et de l'agitation dans les chambres (3''') des réacteurs (3), comprenant notamment une unité informatique (19) associée à des circuits électroniques (19') d'interface et de multiplexage notamment pour la commande des vannes et unités de vannes (15, 16, 17), des moyens de chauffage et de refroidissement (4) des chambres (3''') des réacteurs (3) et, le cas échéant, de l'entraînement des organes mécaniques d'agitation (5), et intégrant des interfaces (19'') de dialogue avec et de programmation par l'utilisateur.

2) Appareil selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente une structure modulaire et est constitué d'au moins trois sous-unités (1', 1''), à savoir une première sous-unité (1') comprenant un module (2) de cinq réacteurs (3), une chambre de mélange secondaire (6) et la chambre de mélange principale (7) et au moins deux autres sous-unités (1'') de constitutions identiques comprenant chacune deux modules (2) de cinq réacteurs (3) et leurs chambres de mélange secondaires (6) associées respectives, chaque sous-unité (1', 1'') comportant ses propres circuits de circulation de fluides, reliant ses réacteurs (3) et contenant (6, 7) entre eux, aux réservoirs (9 à 13) et à des doseurs volumétriques (14, 14') associés, les réacteurs (3) et les chambres de mélange secondaires (6) des deux sous-unités (1'') de même constitution étant toutefois reliés, de manière fluidique, au moins à la chambre de mélange principale (7) faisant partie de la première sous-unité (1').

3) Appareil selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'à chaque sous-unité (1', 1'') est associée une branche (18') de commande, de contrôle et de mesure du système superviseur (18), ces différentes branches (18') étant toutes connectées à un bus série (18'') relié à l'unité informatique (19) contrôlant en particulier le déroulement des différentes phases opératoires et dont les voies de transmissions sont multiplexées vers les organes et moyens à commander et les capteurs et moyens de mesure des différentes sous-unités (1', 1'') pour déboucher sur des ports de sortie ou d'entrée des circuits d'interface (19'), ces ports étant arrangés et regroupés dans les branches (18') à l'image et en fonction de l'arrangement et du

regroupement physiques ou fonctionnels desdits organes et moyens à commander et desdits capteurs et moyens de mesure.

4) Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les réacteurs (3) de chaque module (2) sont arrangés
5 entre eux, de manière équidistante et équiangulaire, selon une configuration circulaire et montés dans une structure support (20) portant notamment également les vannes et les unités de vannes multivoies (15, 16a, 16b) contrôlant l'accès aux chambres (3''') des réacteurs (3) pour l'injection de substances et l'extraction ou l'évacuation de gaz ou de substances à
10 récupérer ou à éliminer, ainsi qu'éventuellement les vannes ou l'unité de vannes multivoies (15, 16c) contrôlant l'accès auxdites chambres (3''') pour la vidange et le soutirage par phases.

5) Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que, pour chaque réacteur (3), le bouchon inférieur (3'')
15 amovible assure le maintien étanche d'un filtre de rétention (21) de la résine servant de support de synthèse et comporte un passage (22) pour la vidange contrôlée des liquides contenus dans ledit réacteur (3) et éventuellement l'injection de gaz de bullage et en ce que le bouchon supérieur (3'')
20 comporte un ou plusieurs canaux (23) d'injection de substances nécessaires à la synthèse et de divers solvants et au moins un canal (23') de détente et d'évacuation des gaz générés dans le réacteur (3) concerné, chacun desdits canaux (23, 23') étant connecté, au niveau de son ouverture extérieure, par un raccord de branchement (8') adapté, à une ouverture correspondante d'un canal ou d'une portion de canal de sortie (16'', 17'') ou d'entrée (16', 17')
25 d'au moins une vanne (15) ou unité de vannes multivoies (16a, 16b) de gestion des entrées/sorties au niveau d'un bouchon supérieur (3'') et affecté au réacteur (3) concerné.

6) Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les réacteurs (3) de chaque module (2) sont isolés
30 thermiquement entre eux et par rapport au milieu extérieur, les réacteurs (3) d'un même module (2) étant par exemple montés dans une structure isolante (20') entourant et isolant chacun d'eux, et en ce que chaque réacteur (3) est pourvu d'un moyen (4) de chauffage et de refroidissement de la partie inférieure de sa chambre (3''') recevant le milieu réactionnel et d'un moyen
35 de condensation (4') de la partie supérieure de sa chambre (3''') pour condenser les vapeurs générées lors du chauffage du milieu réactionnel, lesdits moyens (4, 4') de chauffage/refroidissement et de condensation, sous

la forme de serpentins entourant chaque réacteur (3), montés au niveau de la partie de la chambre (3''') du réacteur (3) à réguler en température et agissant à travers la matière de la paroi du réacteur (3) considéré, et la structure isolante (20') laissant les bouchons supérieur (3'') et inférieur (3''') dégagés et accessibles.

7) Appareil selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisé en ce que chaque contenant de mélange secondaire (6) et le contenant de mélange principal (7) présentent des corps de forme tubulaire fermés par un bouchon supérieur (6', 7') comportant un ou plusieurs canaux (25, 27) d'injection de substances nécessaires à la synthèse et de solvants et au moins un canal (25', 27') de détente et d'évacuation des gaz, et auquel sont affectées des vannes (15) et des unités (16a, 16b) de vannes multivoies de gestion des entrées/sorties, et par un bouchon inférieur (6'', 7'') amovible de vidange, pourvu d'un passage d'évacuation (24, 26) dont la sortie est contrôlée par une unité de vannes multivoies (16c) et maintenant de manière étanche un filtre de rétention (21', 21'') de support de synthèse, lesdits contenants (6 et 7) étant en outre munis d'un organe mécanique d'agitation (5).

8) Appareil selon la revendication 7, caractérisé en ce que chaque contenant de mélange secondaire (6) est en outre contrôlé en température, au niveau de sa chambre interne, en étant pourvu d'une isolation thermique (6''') et d'un moyen (4) pour le chauffage et le refroidissement au moins du volume destiné à contenir le milieu réactionnel, associé à un moyen (4') de refroidissement pour la condensation des vapeurs générées lors du chauffage dudit milieu réactionnel.

9) Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que les unités de vannes multivoies (16) d'un premier type comprennent chacune un canal principal commun (16') d'alimentation ou d'entrée, respectivement collecteur ou de sortie, pouvant être mis en communication fluidique, individuellement ou de manière groupée, avec une pluralité de canaux secondaires de sortie (16'''), respectivement d'entrée (16''), distincts lors de l'actionnement d'un ou de plusieurs organes correspondants d'ouverture de passage ou de levée de l'obturation, commandés par l'unité informatique (19) du système superviseur (18), ledit canal principal commun (16') pouvant, le cas échéant, être obturé au niveau de son ou de ses ouvertures d'extrémité par un ou des organes similaires

pour autoriser l'établissement d'un passage communiquant transversal entre au moins deux canaux secondaires (16", 16'''), les volumes de liquide transférés lors de l'ouverture des passages de communication étant contrôlés par l'unité informatique (19) sur la base du temps d'ouverture et de la pression de gaz propulseur, par exemple de l'azote, appliquée aux réservoirs (9 à 13), aux doseurs volumétriques (14, 14'), aux réacteurs (3), aux chambres secondaires (6) et/ou à la chambre principale (7).

10 10) Appareil selon la revendication 9, caractérisé en ce que des unités de vannes multivoies (17) d'un second type comportent un canal principal commun (17') non débouchant sur l'extérieur, reliant entre eux une pluralité de canaux secondaires (17'') débouchants, dont certains constituent des canaux d'entrée et dont les autres constituent des canaux de sortie, de manière à former un sélecteur permettant de relier un ou plusieurs canaux d'entrée (17'') à un ou plusieurs canaux de sortie (17''), en fonction de l'actionnement ou du non actionnement d'un ou de plusieurs organes d'ouverture de passage ou de levée d'obturation contrôlant chacun le passage entre un canal secondaire (17'') et le canal principal commun (17).

20 11) Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comporte, pour chaque module (2) un circuit de transfert/répartition/mélange, ce dernier étant principalement constitué par une unité de vanne multivoies formant un sélecteur (17) dont trois canaux secondaires (17'') sont respectivement reliés, d'une part, à au moins un réservoir de solution de transfert (12), d'autre part, audit contenant (6) formant chambre de mélange secondaire pour ledit module (2) et, enfin, au 25 contenant (7) formant chambre de mélange principale, à travers une unité de vannes multivoies (16a) de gestion des entrées/sorties, au niveau des ouvertures extérieures de conduits verticaux ou de passages radiaux débouchant dans le volume intérieur desdits contenants (6 et 7) légèrement au-dessus du filtre de rétention (21', 21'') délimitant le fond de la partie fonctionnelle desdits contenants (6, 7), et dont un quatrième canal 30 secondaire (17', 17'') est relié à l'entrée du canal commun (35') d'un diviseur de flux équimolaire (35) dont les sorties des canaux de distribution (35'') sont reliées, par l'intermédiaire des portions (35''') de conduits présentant des longueurs identiques et à travers des unités de vannes (16a) de gestion des entrées/sorties, aux différents réacteurs (3) du module (2) considéré(e), 35 au niveau des ouvertures extérieures de conduits débouchant dans les parties des volumes intérieurs formant chambres de réaction (3''') desdits

réacteurs (3) destinées à contenir les milieux réactionnels, préférentiellement légèrement au-dessus des filtres de rétention (21) délimitant les fonds desdites parties de volumes.

5 12) Appareil selon l'une quelconque des revendications 5 et 9 à
11, caractérisé en ce qu'il comprend, pour chaque module (2) ou chaque
sous-unité (1', 1''), d'une part, un circuit d'alimentation en et de distribution
des synthons combinatoires et secondaires et des réactifs de couplage, et
des segments parallèles de circuits d'injection de résine débouchant
10 directement dans le volume intérieur respectivement des chambres (3''') de
réacteurs (3), des chambres de mélange secondaires (6) et de la chambre de
mélange principale (7), d'autre part, un circuit d'alimentation en et de
distribution de solvants de rinçage, de lavage et de nettoyage, un circuit
d'alimentation en et de distribution de réactifs de déprotection générale, un
15 circuit d'alimentation en et de distribution de réactifs de déprotection TFA
et un circuit de détente des différentes chambres (3''', 6 et 7), reliés à des
sites de branchement de canaux d'injection (23, 25, 27) ou d'évacuation (23',
25', 27') ménagés dans le bouchon supérieur (3'', 6', 7') respectivement des
réacteurs (3), des contenants formant chambres de mélange secondaires (6)
et du contenant formant chambre de mélange principal (7) et, enfin, un
20 circuit de soutirage contrôlé de phases liquides présentes dans lesdites
chambres et un circuit de vidange et d'évacuation des déchets, reliés à des
sites de branchement formés en sortie des passages (24, 26, 28) ménagés
dans les bouchons inférieurs des réacteurs (3), des contenants de mélanges
secondaires (6) et du contenant de mélange principal (7).

25 13) Appareil selon les revendications 7 et 12, caractérisé en ce
qu'un circuit de distribution des synthons et des réactifs de couplage est
associé à chaque sous-unité (1', 1'') dudit appareil (1), ce circuit étant
éventuellement constitué de deux sous-circuits d'alimentation distincts, à
savoir, d'une part, un sous-circuit d'alimentation en synthons combinatoires
30 comprenant une unité (16d) de vannes multivoies de sélection de synthons
pour chaque réacteur (3) d'un module de synthèse (2), dont la sortie du
canal principal commun (16') est reliée à une première, d'une paire montée
en cascade, d'unités (16b) de vannes multivoies de gestion des
entrées/sorties d'un passage ou conduit débouchant dans le volume intérieur
35 du réacteur (3) correspondant, préférentiellement au-dessus d'un filtre de
rétention (21) du support de synthèse solide et, d'autre part, un sous-circuit
d'alimentation en synthons secondaires et en réactifs de couplage

comprenant des unités (16e) de vannes multivoies de sélection de synthons et de réactifs, montés en parallèle, dont les sorties des canaux principaux (16') sont reliés aux canaux d'entrée d'un sélecteur (17), les canaux de sortie (17'') de ce dernier étant reliés aux canaux d'entrée (16'') correspondants desdites premières unités (16b) de vannes multivoies de gestion des entrées/sorties au niveau des réacteurs (3) ou à des canaux d'entrée (16'') d'unités de vannes multivoies (16b) de gestion des entrées/sorties au niveau de passages ou de conduits débouchant dans les volumes intérieurs des contenants (6, 7) concernés d'un module (2) ou de la sous-unité (1) considéré, le cas échéant par l'intermédiaire d'une unité de vannes multivoies de distribution multiplexée (16f) pour la sélection des réacteurs (3) du module (2) concerné, les unités de vannes multivoies de sélection (16d et 16e) comportant chacune en outre un canal d'entrée (16'') pour l'injection de solvant(s) de lavage et de nettoyage, relié au canal principal (16') correspondant au niveau de son extrémité opposée à sa sortie, et les unités de vannes multivoies de gestion (16b), de sélection (16f) et formant sélecteur (17) comportant chacune un canal de sortie (16'') pour l'évacuation des déchets vers des réservoirs (13) de vidange et de récupération par l'intermédiaire d'un collecteur (35), ledit canal de sortie (16'') étant relié au canal principal (16') correspondant de l'unité de vannes (16b, 16f, 17) considérée au niveau ou à proximité de l'une de ses extrémités.

14) Appareil selon les revendications 7 et 12, caractérisé en ce qu'un circuit de distribution de solvants de lavage et de nettoyage et de rinçage et de solution de transfert est associé à chaque sous-unité (1', 1''), ledit circuit étant principalement constitué par au moins une unité de vannes multivoies de sélection de solvants (16g) dont les canaux d'entrée (16'') sont reliés à différents réservoirs de solvant(s) et de solution (10, 12) pouvant être mis sous pression séparément au moyen d'au moins une unité (16h) de vannes multivoies de mise sous pression sélective dont le canal principal (16') est alimenté en gaz propulseur et dont les canaux de sortie (16'') sont reliés chacun à un réservoir de solvant ou de solution (10, 12), la sortie du canal principal (16') de l'unité de vannes de sélection de solvants (16g) étant reliée à l'entrée d'alimentation commune (31') d'un bloc distributeur radial (31) comprenant plusieurs vannes monovoie (15) dont les canaux d'entrée (16'') sont reliés à ladite entrée d'alimentation (31') et dont les canaux de sortie (16'') alimentent, à travers des doseurs volumétriques (14, 14')

- 38 -

adaptés, d'une part, un diviseur de flux (35) équimolaire dont les canaux de sortie (35'') sont reliés à une vanne (15a) de contrôle d'entrée d'un canal d'injection (23) d'un bouchon supérieur (3'') d'un réacteur (3) du module (2) ou de la sous-unité (1') concerné, d'autre part, le ou un contenant
5 (6) concerné formant chambre de mélange secondaire et, le cas échéant, le contenant (7) formant chambre de mélange principale, ce par l'intermédiaire d'un canal d'injection (25, 27) de leur bouchon supérieur respectif (6', 7''), dont l'ouverture est contrôlée par une vanne (15a).

15) Appareil selon les revendications 7 et 12, caractérisé en ce
10 qu'un circuit de distribution de réactifs de déprotection générale est associé à chaque sous-unité (1', 1''), ledit circuit étant principalement constitué par au moins deux unités (16i) de vannes multivoies de sélection de solvants montés en série, dont les canaux d'entrée (16'') sont reliés à différents réservoirs (11) de réactif(s) de déprotection générale pouvant être mis sous
15 pression séparément, avantageusement à des pressions différentes, au moyen d'au moins deux unités (16j) de vannes multivoies de mise sous pression dont le canal principal (16') est alimenté en gaz propulseur et dont les canaux de sortie (16''') sont reliés chacun à un réservoir (11) de solvants, directement ou par l'intermédiaire d'une structure intermédiaire de
20 détente (32), la sortie du canal principal (16') de l'unité (16i) de vannes multivoies de sélection de solvants étant reliée à l'entrée d'alimentation commune (31') d'un bloc distributeur radial (31) comprenant plusieurs vannes monovoies (15) dont les ouvertures d'entrée sont reliées à ladite
25 entrée d'alimentation commune (31') et dont les ouvertures de sortie alimentent, d'une part, le canal d'entrée (35') d'un diviseur de flux (35) dont les canaux de sortie (35'') sont reliés chacun, à travers une vanne (15b) de contrôle d'entrée, à l'ouverture extérieure d'un canal d'injection (23) d'un bouchon supérieur (3'') d'un réacteur (3) du module (2) ou de la sous-unité
30 (1') concerné et, d'autre part, le ou un contenant (6) concerné formant chambre de mélange secondaire et, le cas échéant, le contenant (7) formant chambre de mélange principale, ce à travers un canal d'injection (25, 27) de leur bouchon supérieur respectif (6', 7'), dont l'ouverture est contrôlée par une vanne (15b).

16) Appareil selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'un
35 circuit secondaire de distribution de réactifs de couplage est partiellement interconnecté avec chaque circuit de distribution de réactifs de déprotection, la sortie du canal principal (16') d'une unité (16k) de vannes multivoies de

sélection de réactifs de couplage, dont les canaux d'entrée (16") sont reliés à différents réservoirs (9") de réactifs de couplage, étant également reliée à l'entrée d'alimentation commune (31') du distributeur radial (31) faisant partie du circuit de distribution des réactifs de déprotection générale, ce éventuellement par l'intermédiaire d'un collecteur (35) formant sélecteur d'alimentation entre les réactifs de déprotection et les réactifs de couplage.

17) Appareil, selon les revendications 7 et 12, caractérisé en ce qu'un circuit de distribution de réactifs de déprotection TFA est prévu pour chaque sous-unité (1', 1"), ledit circuit étant essentiellement constitué par un distributeur radial (31) dont le canal d'alimentation (31') est alimenté de manière contrôlée par l'intermédiaire d'un collecteur (8") en des solutions de réactifs de déprotection TFA à des concentrations différentes issus de réservoirs séparés (11') et dont les canaux de sortie des vannes (15) sont respectivement reliés, d'une part, à un diviseur de flux (35) dont les canaux de sortie (35") sont reliés chacun, à travers une vanne (15c) de contrôle d'entrée, à un canal d'injection (23) d'un bouchon supérieur (3") d'un réacteur (3) du ou des deux module(s) (2) concerné(s), d'autre part, au(x) canaux d'injection (25, 27) des bouchons supérieurs (6', 7') du ou des contenant(s) (6, 7) concerné(s) formant chambre(s) de mélange secondaire(s) ou principale, dont l'ouverture est contrôlée par une vanne (15c) correspondante.

18) Appareil selon la revendication 7 et l'une quelconque des revendications 12 à 17, caractérisé en ce qu'un circuit de détente est associé à chaque sous-unité (1', 1"), ledit circuit étant constitué d'une pluralité de lignes de détente parallèles (33) intégrant des valves anti-retour (33'), reliés à leur extrémité amont à travers des vannes (15d) de contrôle d'entrée correspondantes aux canaux d'évacuation (23', 25', 27') des bouchons supérieurs (3", 6', 7') des réacteurs (3) et contenants concernés (6, 7) et réunis à leurs extrémités aval opposées dans un montage de barbotage dans un liquide décontaminant (34) contenu dans un récipient (34') soumis à l'aspiration d'une hotte, et en ce qu'un circuit d'évacuation des déchets des réacteurs (3) et contenants (6, 7), et le cas échéant de soutirage par leur bouchon inférieur (3"', 6"', 7)'), est prévu pour chaque sous-unité (1', 1"), les différentes lignes d'évacuation étant reliées, d'une part, à travers les vannes correspondantes des unités de vannes (16c) de gestion des entrées/sorties, aux orifices de sortie des passages (22, 24, 26) des bouchons inférieurs (3"', 6"', 7'') desdits réacteurs (3) et contenants (6, 7) et, d'autre part, à des canaux

d'entrée de collecteurs (8") de déchets, éventuellement montés en cascade par interconnexion et reliés, le cas échéant par un sélecteur de sortie (17), aux réservoirs de vidange et de récupération (13).

19) Appareil selon l'une quelconque des revendications 12 à 18, caractérisé en ce que le circuit de distribution et d'injection de gaz propulseur est principalement constitué par une ligne d'alimentation principale (36) connectée à une source (36) de gaz propulseur sous haute pression et par plusieurs lignes d'alimentation secondaires parallèles (37) dérivées de ladite ligne d'alimentation principale à travers des vannes de détente (38) à pressions calibrées, reliées respectivement, de manière directe, aux réservoirs (9, 9', 9", 10, 11, 12) de solvants, de réactifs et de substances de base pour les synthèses, et, de manière indirecte, aux réacteurs (3) et aux contenants (6, 7) formant chambres de mélange principale et secondaires, par les différents circuits de circulation de fluides, et associées chacune à une soupape de sécurité de surpression (37') montée en parallèle sur la ligne (37) considérée, chaque ligne d'alimentation secondaire (37) intégrant au moins un module déshydrateur (39) au gel de silice et un module à filtre en papier (40) traversés par le flux de gaz propulseur circulant dans ladite ligne secondaire (37).

20) Appareil selon les revendications 2, 6 et 8, caractérisé en ce que chaque sous-unité (1', 1") dudit appareil (1) comprend un dispositif de régulation de température intégrant une unité (28) de commande et de contrôle, contrôlé par l'unité informatique (19) et formant en coopération avec des sondes (29) de mesure de la température interne dans les chambres des réacteurs (3) et des chambres de mélange secondaires (6) et des tubes de transfert (30) du type Dewar reliées, d'une part, à une source de fluide contrôlé en température et, d'autre part, aux entrées des moyens de chauffage/refroidissement (4), autant de boucles indépendantes de régulation et d'asservissement en température, à savoir une pour chacun des modules (2) de réacteurs (3) et une pour chacune des chambres de mélange secondaires (6).

21) Appareil selon la revendication 11, caractérisé en ce que chaque module de synthèse (2) est pourvu d'un dispositif de régulation de température sous la forme d'une ligne (41) d'alimentation des moyens de chauffage/refroidissement (4) des réacteurs (3), sous forme de serpents, en fluide gazeux thermorégulé, comprenant essentiellement un tube de transfert (30) du type Dewar intégrant un moyen de chauffage, relié par

l'une de ses extrémités auxdits serpentins (4) et par son extrémité opposée à une source (42) de fluide gazeux à une température sensiblement inférieure à la température la plus basse souhaitée pour les réacteurs (3), au moins un, et préférentiellement plusieurs, des réacteurs (3) intégrant une sonde de mesure (29) de la température dans leur volume interne dont le signal de sortie est évalué par une unité (28) de commande et de contrôle du débit du fluide gazeux et de son chauffage dans le tube de transfert (30), formant avec ladite ou lesdites sonde(s) (29) une boucle de régulation de la température de chaque module (2) concerné, ladite unité (28) de commande et de contrôle étant éventuellement commune à au moins deux modules (2) ou à une sous-unité (1', 1").

22) Procédé de synthèse de molécules organiques au moyen de l'appareil selon l'une quelconque des revendications 11 à 21, par application d'un protocole de synthèse combinatoire sur phase solide, caractérisé en ce qu'il comprend notamment au moins une opération de transfert et de mélange des produits de synthèse intermédiaires avec leur support de synthèse solide présents dans les différents réacteurs (3) des différents modules (2), dans le contenant (7) formant chambre de mélange principale ou dans les contenants (6) formant chambres de mélange secondaires et associés, respectivement, chacun à un module (2), suivi d'une opération inverse de transfert et de répartition contrôlée des produits de synthèse intermédiaires sur support solide et, le cas échéant du support de synthèse, présents dans les contenants (6) ou dans le contenant (7), soit dans les réacteurs (3) des différents modules (2) ou les réacteurs (3) des modules (2) respectivement concernés, soit dans les différents contenants (6), lesdits produits de synthèse intermédiaires sur support solide, étant, avant chaque opération de transfert, mis en suspension dans une solution de transfert chimiquement inerte par rapport auxdits produits de synthèse intermédiaires, le volume de solution de transfert étant environ dix fois supérieur au volume desdits produits de synthèse intermédiaires sur support solide à mettre en suspension et ladite solution de transfert étant récupérée et recyclée après chaque opération et opération inverse précitées et avant enchaînement de toute phase opératoire consécutive.

23) Procédé de synthèse selon la revendication 22, caractérisé en ce que chaque opération de transfert et de mélange consiste essentiellement, pour un module (2) donné et son circuit de transfert/mélange/répartition, à remplir les portions de conduits (8, 8') et (35'') et

- 42 -

les canaux du sélecteur (17) et du diviseur (35) de solution de transfert fraîche en mettant sous pression un réservoir (12') correspondant et en ouvrant, de manière répétée, séquentiellement les vannes correspondantes des unités de vannes (16a) des différents réacteurs (3) du module (2) concerné, puis les vannes correspondantes des unités de vannes (16a) du contenant (6) et/ou (7), à remplir ensuite lesdites portions de conduits et lesdits canaux par injection de la solution de transfert dans les réacteurs (3) et contenant(s) (6) et/ou (7) respectif(s) et à vidanger lesdits réacteurs (3) et contenants (6) et/ou (7) de leur surplus de solution de transfert dans le réservoir (13) à déchets, puis à remplir lesdits réacteurs (3) de solution de transfert et à actionner les organes d'agitation mécaniques (5) pour mettre en suspension les produits de synthèse intermédiaires sur support solide dans le liquide de transfert présent dans lesdits réacteurs (3), à transférer la majorité, préférentiellement environ 80 %, du contenu desdits réacteurs (3) dans le contenant (6) ou (7), d'une part, en ouvrant les vannes (15) ou unités de vannes (16a) de gestion des entrées/sorties, associée chacune à l'ouverture extérieure d'un conduit vertical ou d'un passage radial débouchant dans le volume intérieur du contenant (6) concerné ou du contenant (7) et, d'autre part, en ouvrant de manière répétée et séquentiellement les vannes respectives des unités de vannes (16a) de gestion des entrées/sorties des différents réacteurs (3) du module (2) concerné, reliées aux ouvertures extérieures de conduits débouchant dans les chambres de réaction (3''') légèrement au-dessus des filtres de rétention (21), ce en mettant successivement lesdites chambres (3''') sous pression de gaz propulseur pendant des intervalles de temps donnés et après avoir configuré de manière appropriée le sélecteur (17) associé au module (2) concerné, à évacuer ensuite le reste de solution de transfert par les passages de vidange (22) des bouchons inférieurs (3''') desdits réacteurs (3) en l'acheminant dans le réservoir (12), à remplir lesdits réacteurs (3) à nouveau de solution de transfert provenant du réservoir (12) mis sous pression et à agiter leur contenu résultant, à reprendre les opérations de transfert séquentiel et d'évacuation précitées et, enfin, à reprendre au moins une troisième fois lesdites opérations précitées de remplissage des réacteurs (3), d'agitation, de transfert séquentiel et d'évacuation.

24) Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 22 et 23, caractérisé en ce que chaque opération de transfert et de répartition contrôlée consiste essentiellement, après lavage des

portions de conduits (8, 35''') et des canaux du sélecteur (17) et du diviseur (35) destinées à former par coopération le circuit de transfert et de répartition souhaité, à mettre en suspension les produits de synthèse intermédiaires, et le cas échéant le support de synthèse associé, par injection
5 de solution de transfert issue d'un réservoir (12) correspondant dans le contenant (7) ou le(s) contenant(s) (6) concerné(s) et agitation consécutive au moyen d'un organe mécanique d'agitation (5), à remplir le circuit de transfert et de répartition de solution de transfert, à ouvrir la ou les vanne(s) (15) ou unité(s) de vanne(s) (16a) de gestion des entrées/sorties associées
10 chacune à l'ouverture extérieure d'un conduit vertical ou d'un passage radial débouchant dans le volume intérieur du ou de chacun desdits contenant(s) (6) ou du contenant (7) concerné(s), à configurer le ou les sélecteur(s) (17) associé(s) au(x) module(s) (2) concerné(s) de manière à établir la communication avec le ou les diviseur(s) (15) dudit ou desdits
15 module(s) (2), à mettre sous pression de gaz propulseur le contenant (7) ou le(s) contenant(s) (6), puis à actionner à l'ouverture, séquentiellement et consécutivement, selon des cycles en boucles, les vannes respectives des unités de vannes (16a) de gestion des entrées/sorties des différents réacteurs (3) du ou des module(s) (2) concerné(s) contrôlant l'accès au
20 niveau des ouvertures extérieures de conduits débouchant dans les chambres de réaction (3''') desdits réacteurs (3), le cas échéant simultanément pour des réacteurs (3) de différents modules (2), à répéter les cycles précités un nombre de fois suffisant pour réduire sensiblement le volume de solution dans le ou les contenant(s) (6 ou 7), préférentiellement
25 d'environ 75 à 95 %, puis à injecter une quantité additionnelle de solution de transfert dans le ou les contenant(s) (6 ou 7) et à agiter le mélange résultant, à transférer ledit mélange comme précédemment du ou des contenant(s) (6 ou 7) vers les réacteurs (3) concernés, à répéter ces deux dernières phases opératoires au moins une fois encore, puis à vidanger le ou
30 les contenant(s) (6 ou 7) concernés et à extraire la solution de transfert desdits réacteurs (3) et à la recycler par acheminement en retour vers le réservoir (12) correspondant.

25) Procédé de synthèse selon la revendication 24, caractérisé en ce que le fractionnement par répartition, entre les différents réacteurs (3)
35 de chaque module (2) concerné, du contenu du contenant (7) ou du contenant (6) associé audit module (2) durant une opération de transfert et de répartition contrôlée, est déterminé par le contrôle des durées

d'actionnement à l'ouverture des vannes respectives des unités de vannes (16a) de gestion des différents réacteurs (3) dudit module (2) durant chaque cycle d'actionnement.

26) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que pendant une première phase de l'opération de transfert et de répartition contrôlée, correspondant à l'évacuation de la solution de transfert pure, c'est-à-dire non chargée en produits de synthèse intermédiaires, présente dans les portions de circuit (8, 35") par injections fragmentaires successives dans les différents réacteurs (3) du ou des modules (2) concernés, les durées d'actionnement des vannes des unités de vannes (16a) de gestion des entrées/sorties desdits réacteurs (3) sont identiques pour tous les réacteurs (3) et de faible longueur, en particulier en fin de ladite phase d'évacuation et début de la phase d'injection dans les réacteurs (3) de solution de transfert chargée en produits de synthèse intermédiaires provenant du ou des contenants (6, 7).

27) Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, caractérisé en ce que, dans le cas d'une opération de transfert et de répartition contrôlée à partir du contenant (7) vers plusieurs modules (2), les réacteurs (3) de même rang des différents modules (2) concernés sont, de manière répétée et en fonction des cycles d'actionnement, actionnés simultanément et pendant des durées identiques dans le cas d'une répartition équimolaire entre modules (2).

28) Procédé selon l'une quelconque des revendications 24 à 27, caractérisé en ce que la solution de transfert consiste en un mélange de DCM (dichlorométhane) et de DMF (diméthylformamide), avantageusement avec un rapport volumique mutuel d'environ 1.

F-1

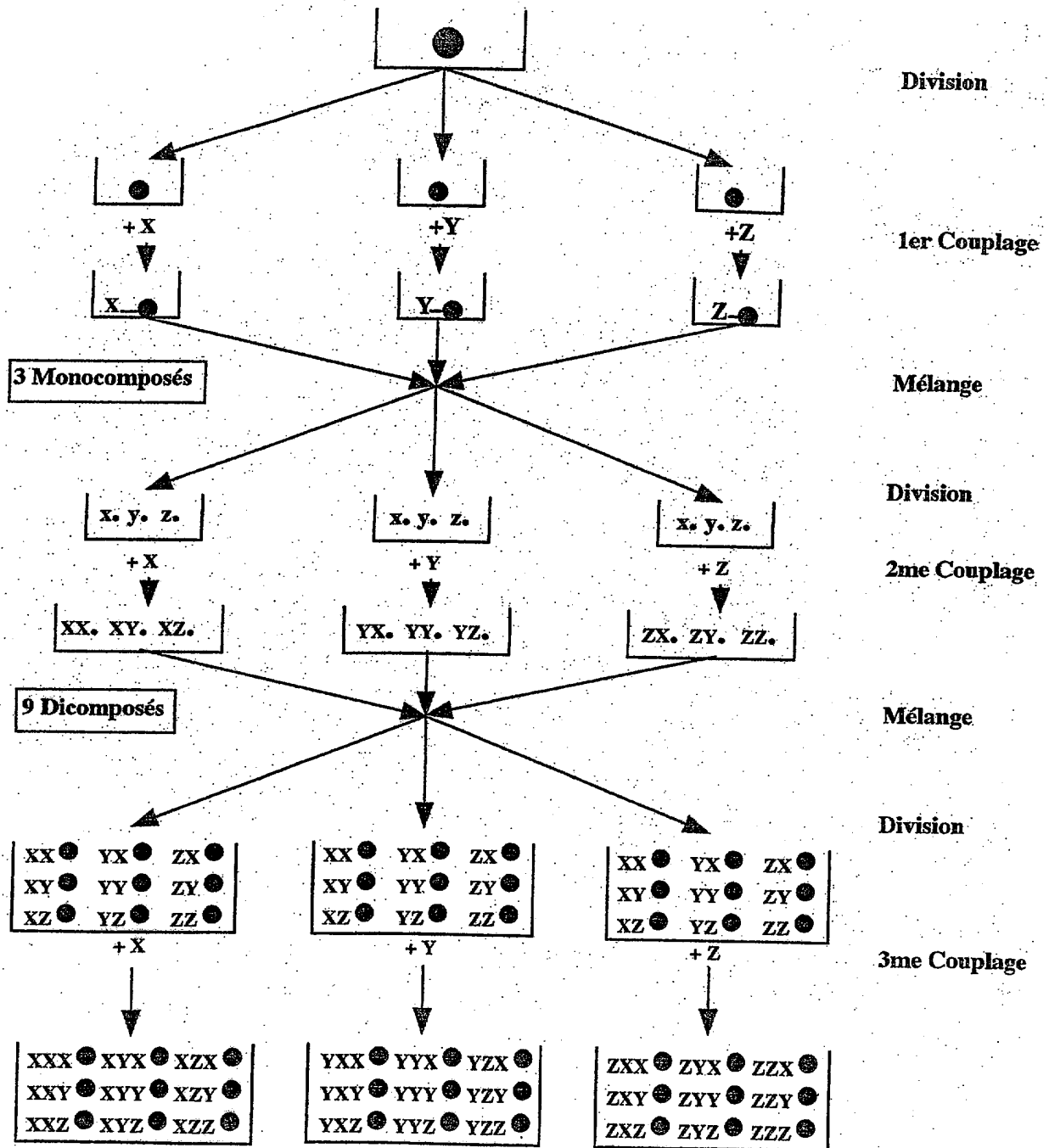
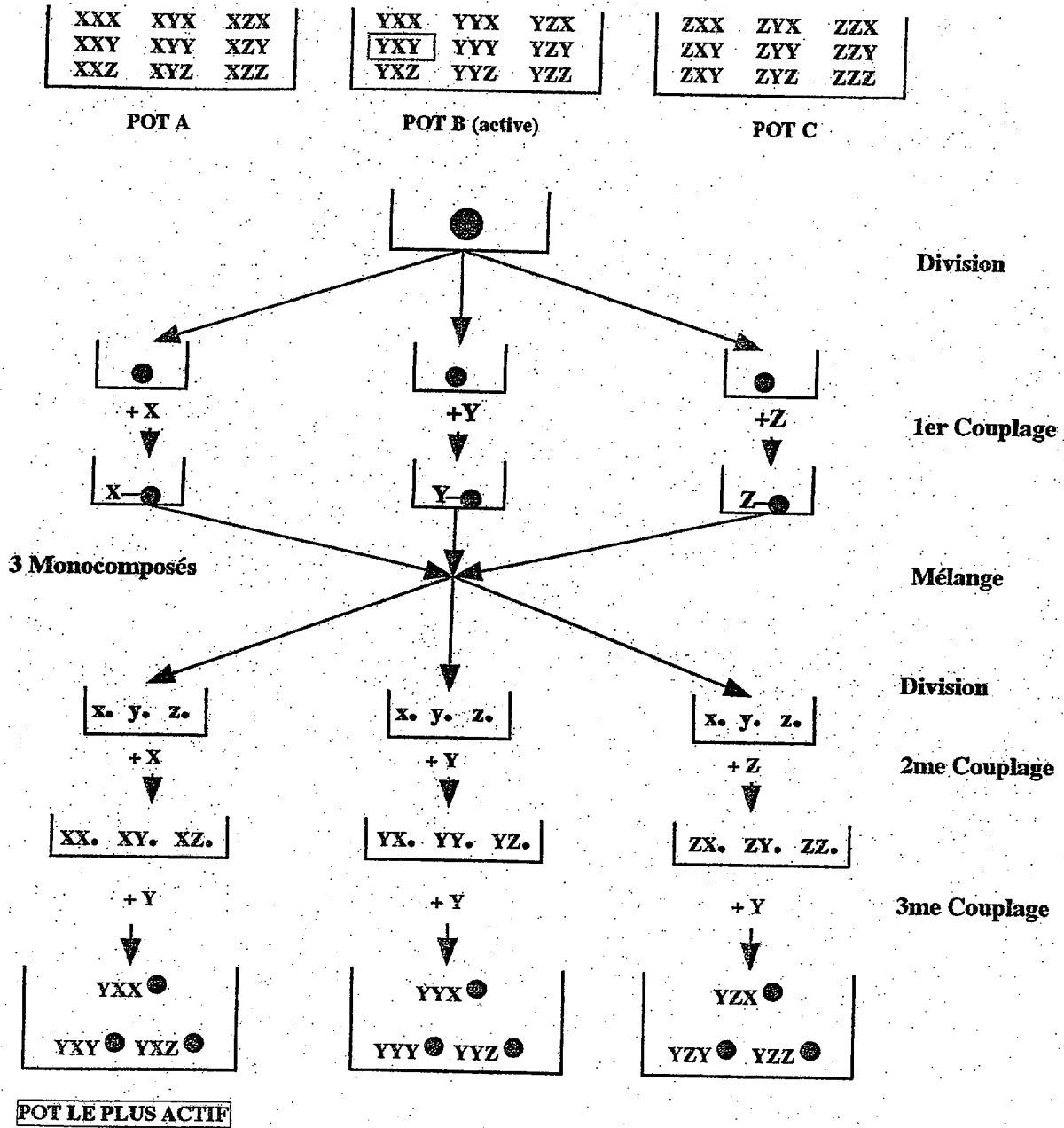
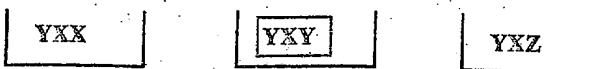


Fig. 2



Resynthèse de chacun des 3 composés pour trouver finalement le composé le plus actif.



F 18-3

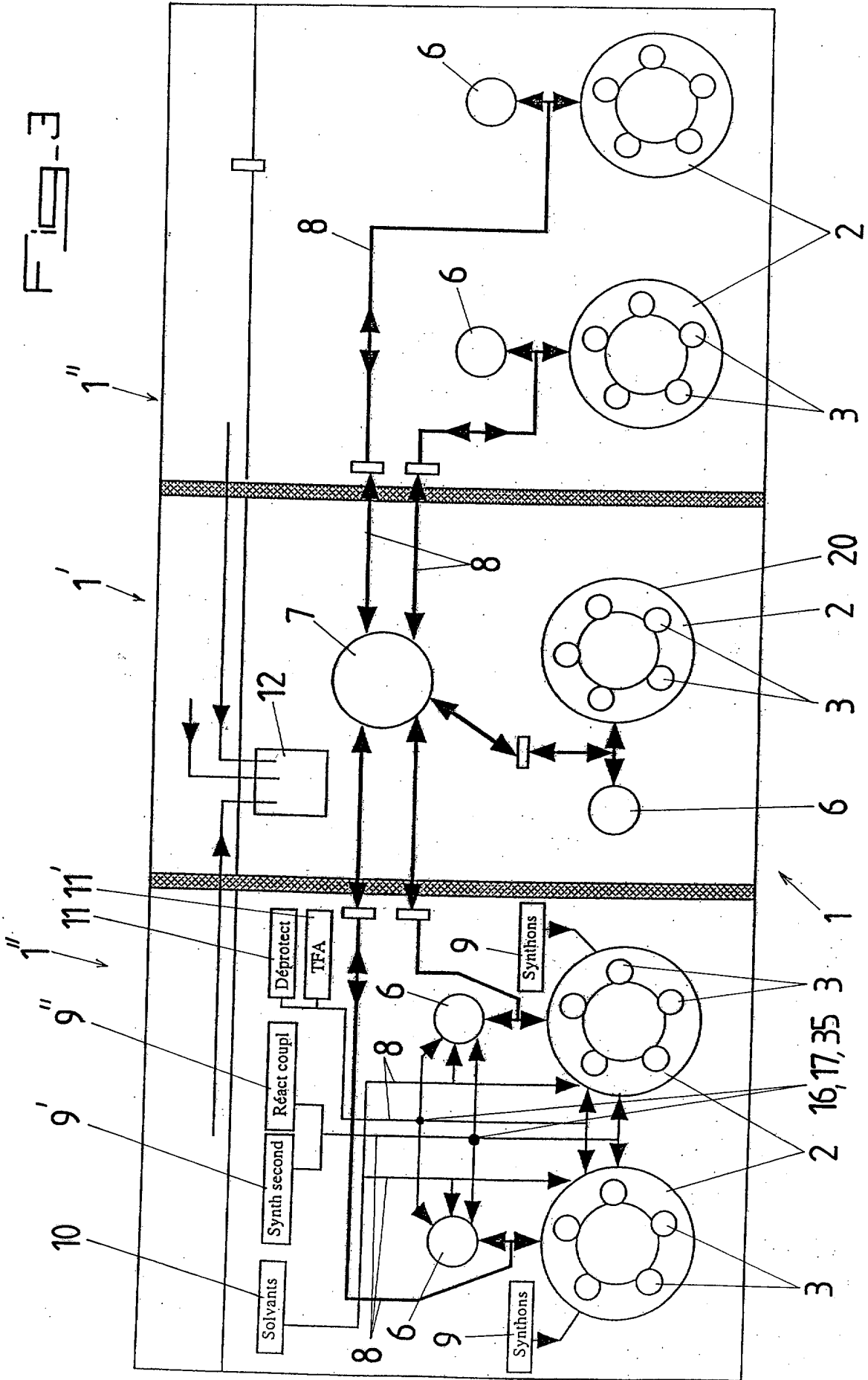


Fig. 5

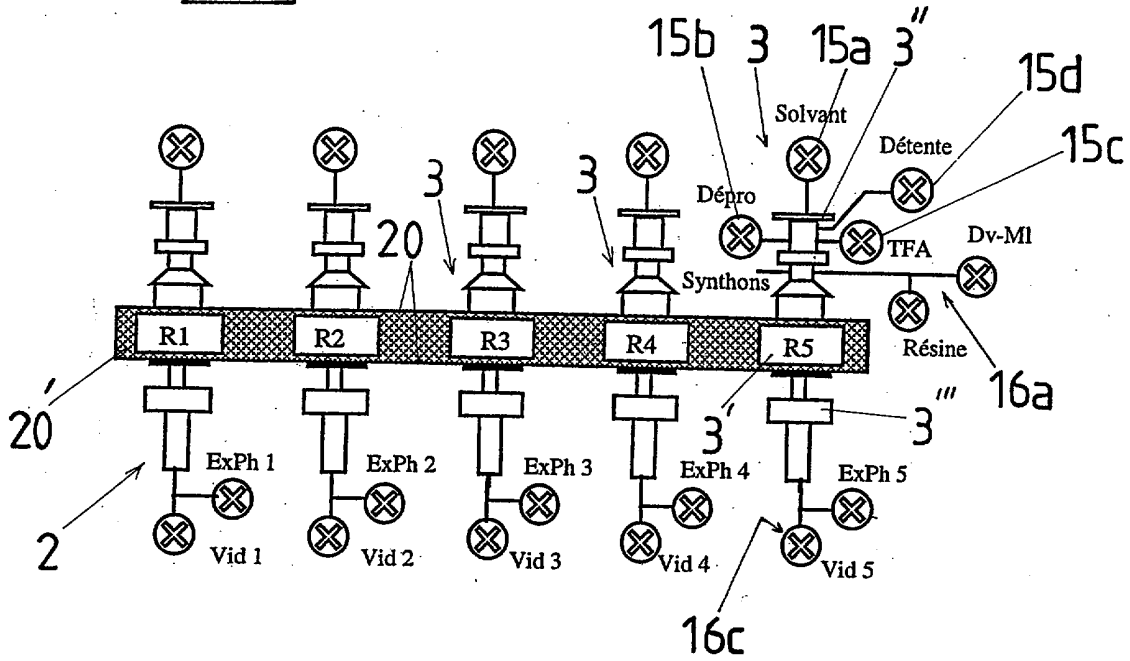


Fig. 6

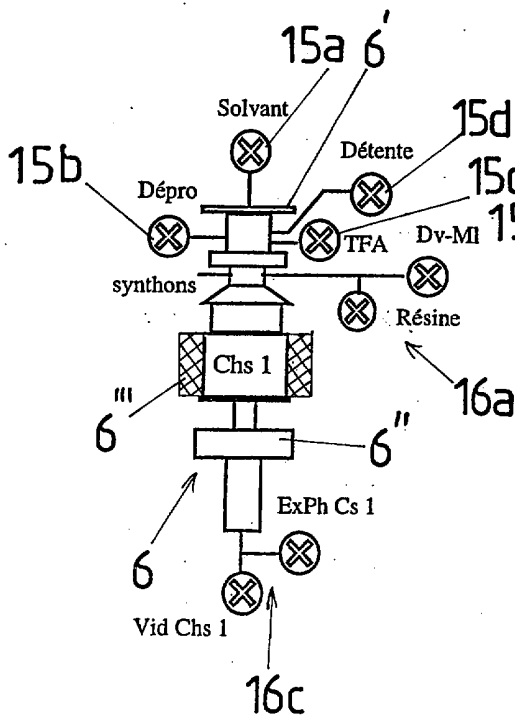
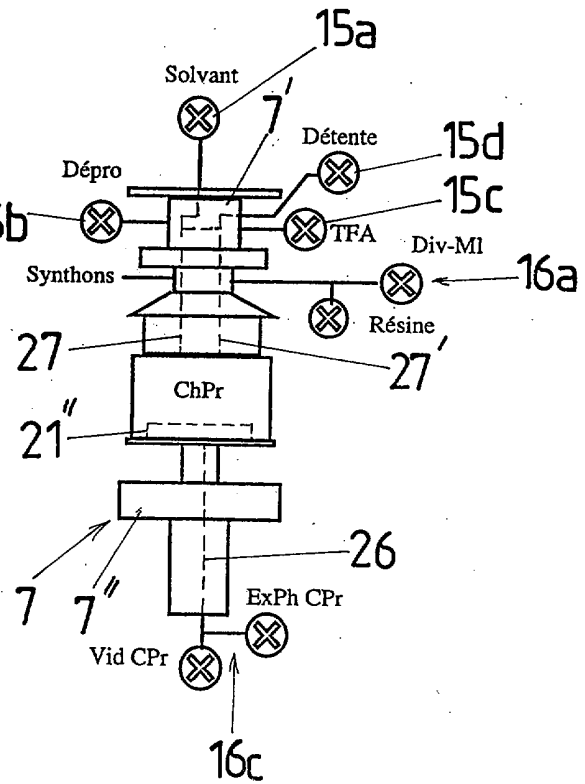
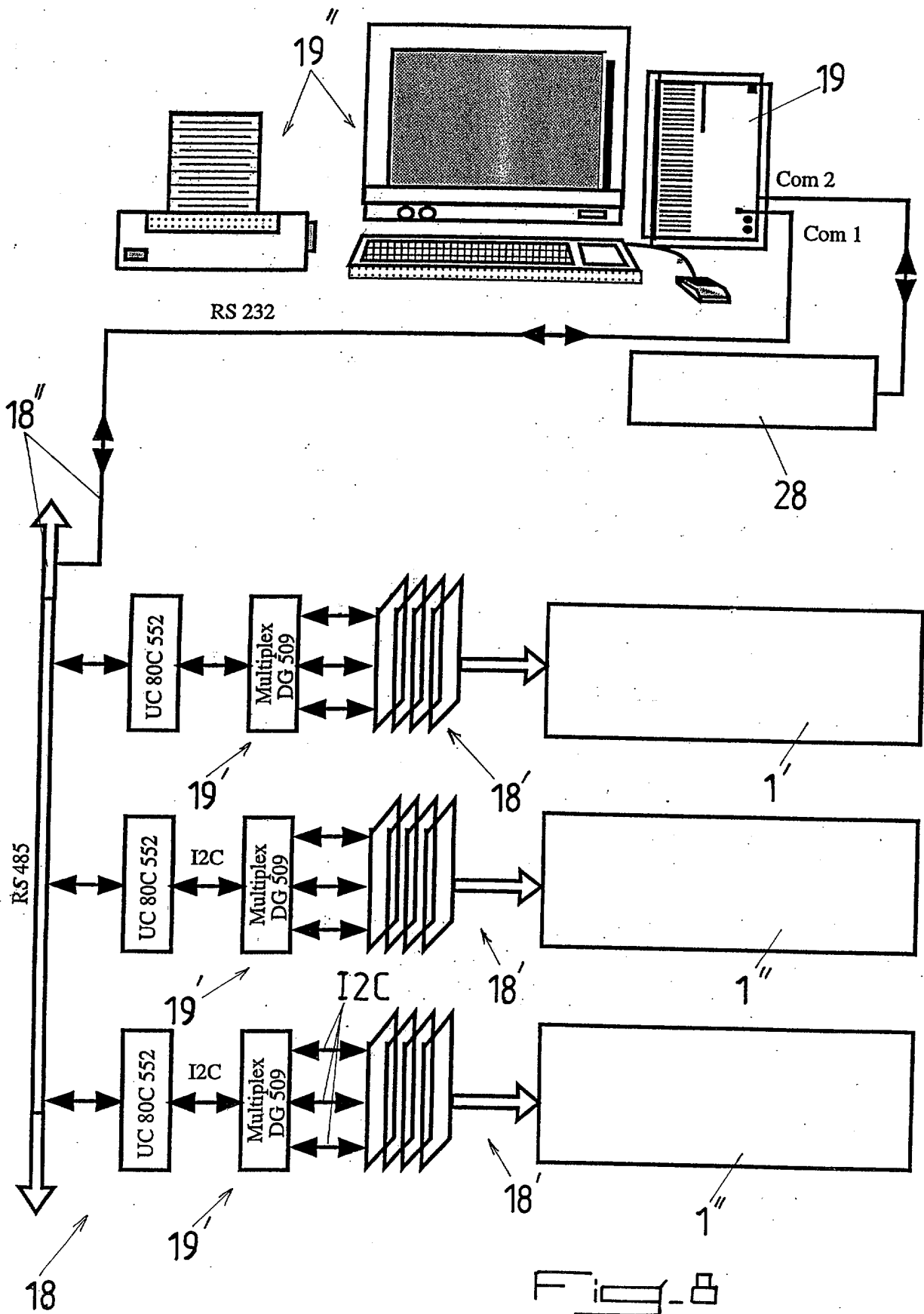


Fig. 7





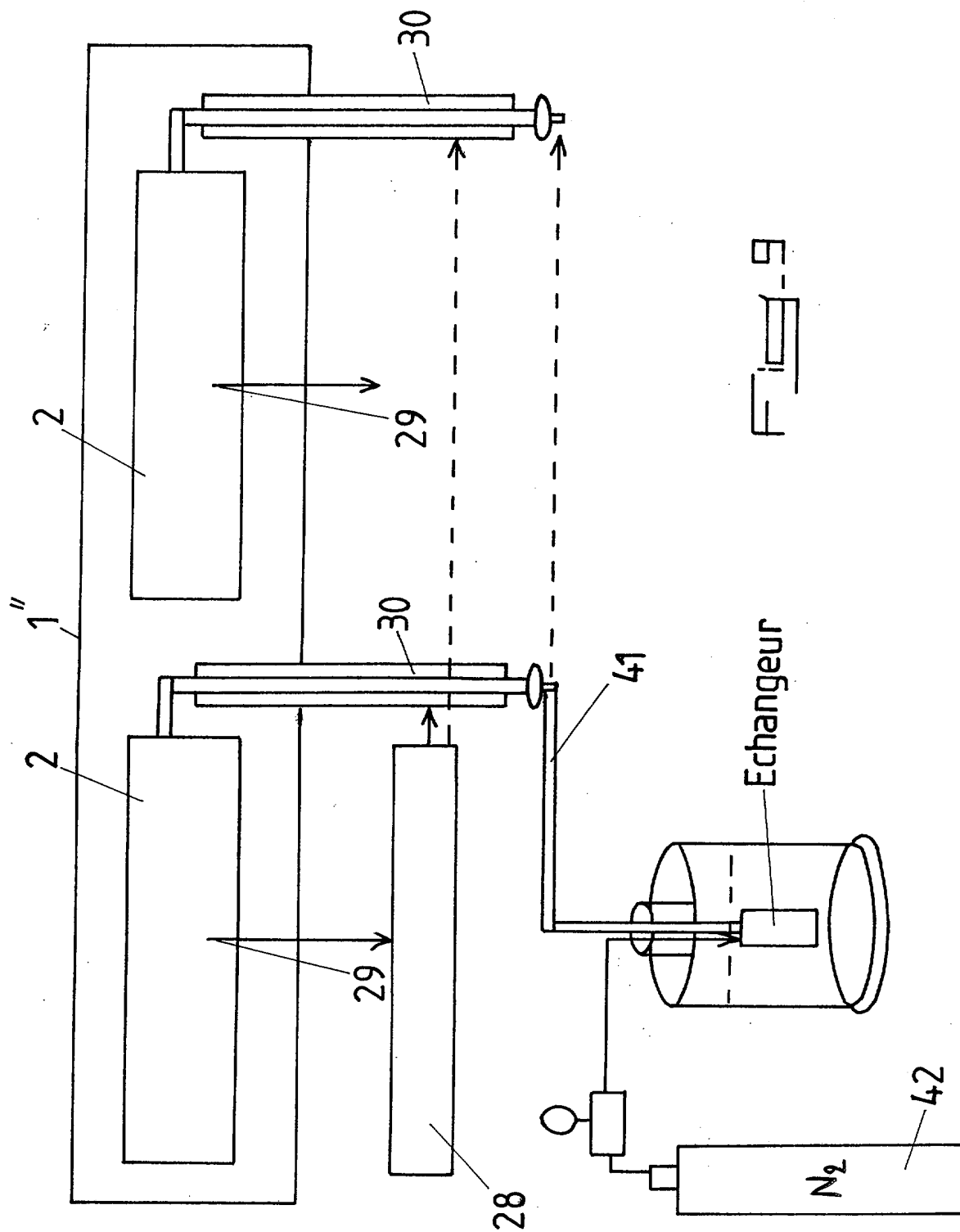
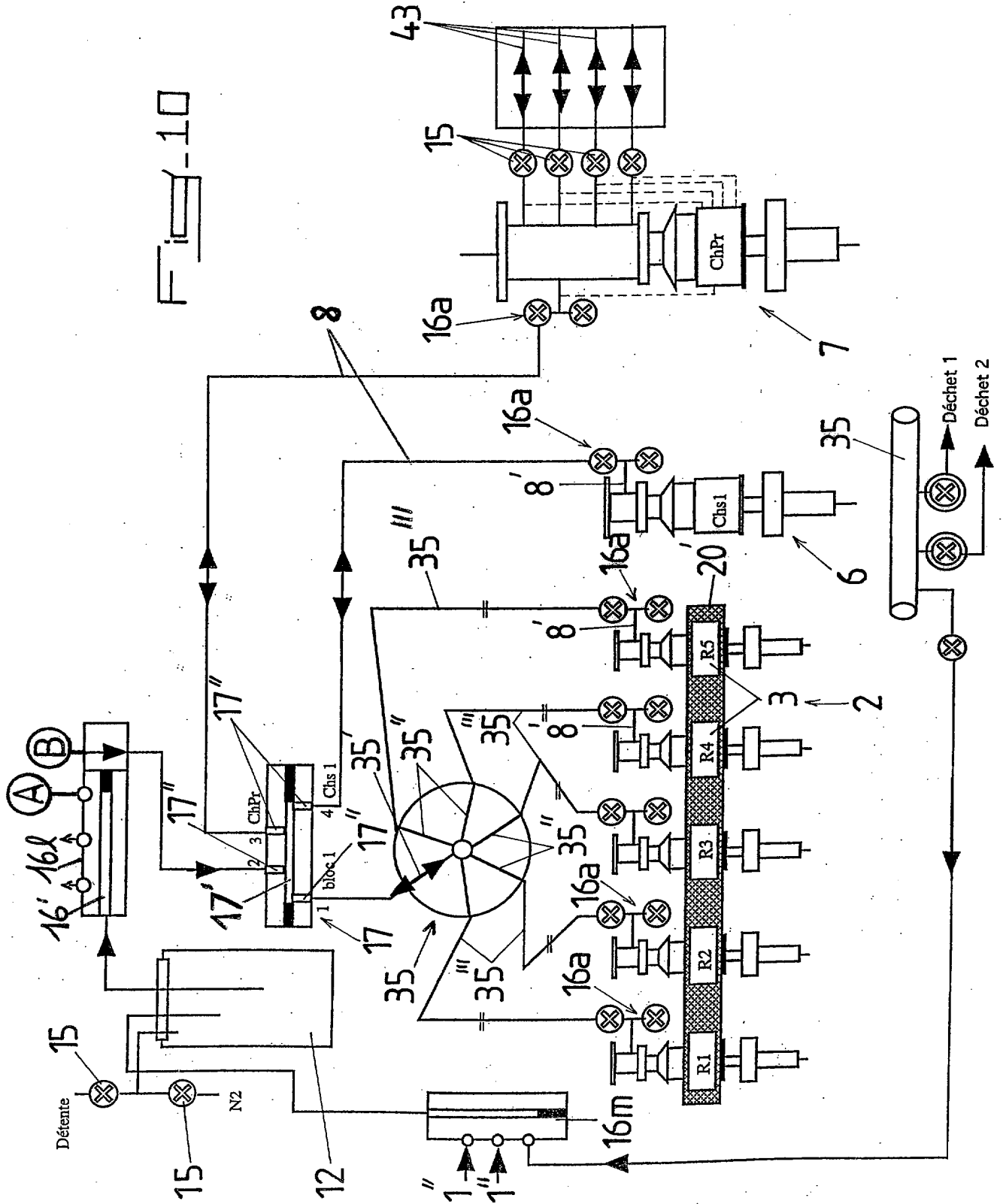
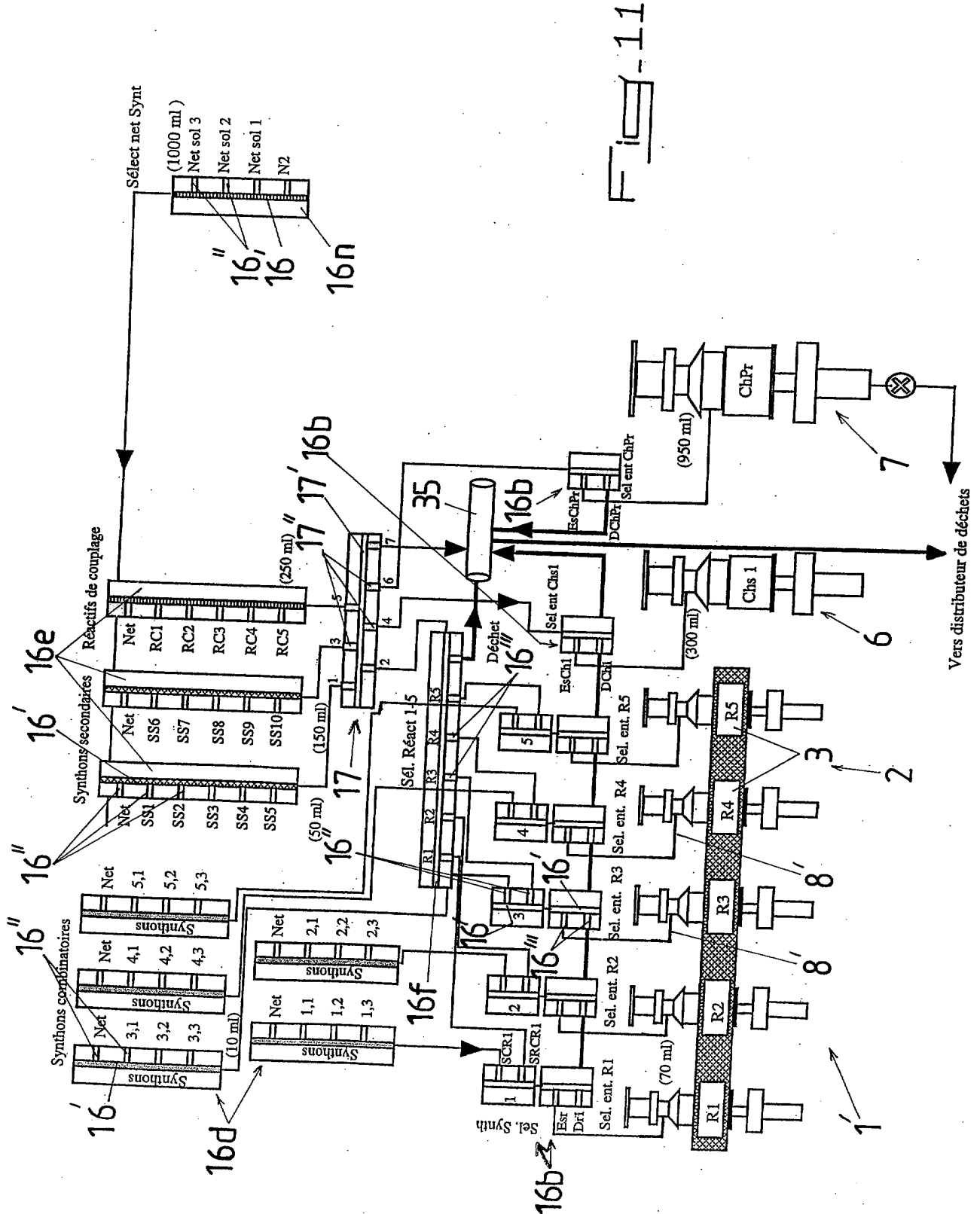


Fig. 9

Fig-10





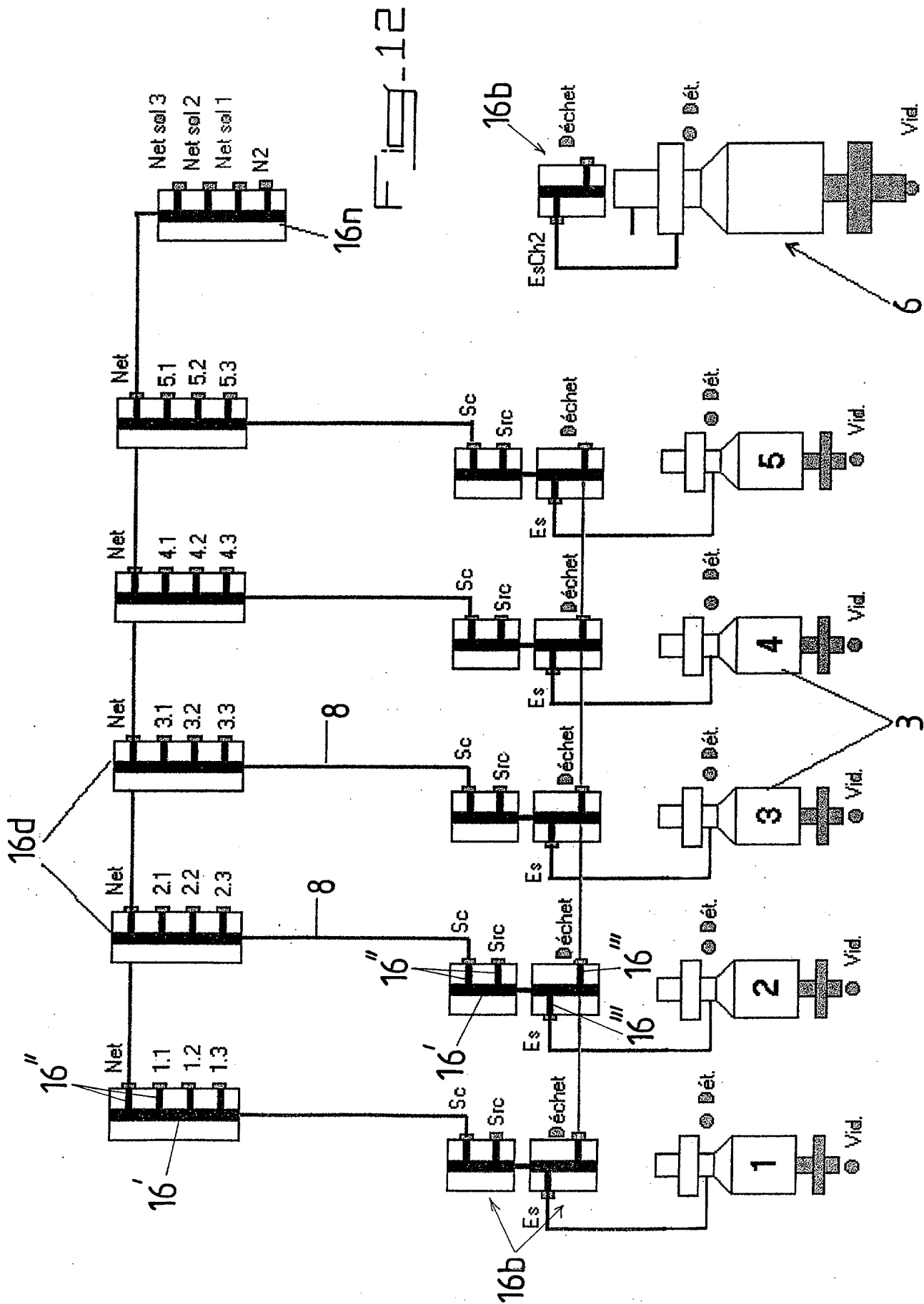


Fig-12

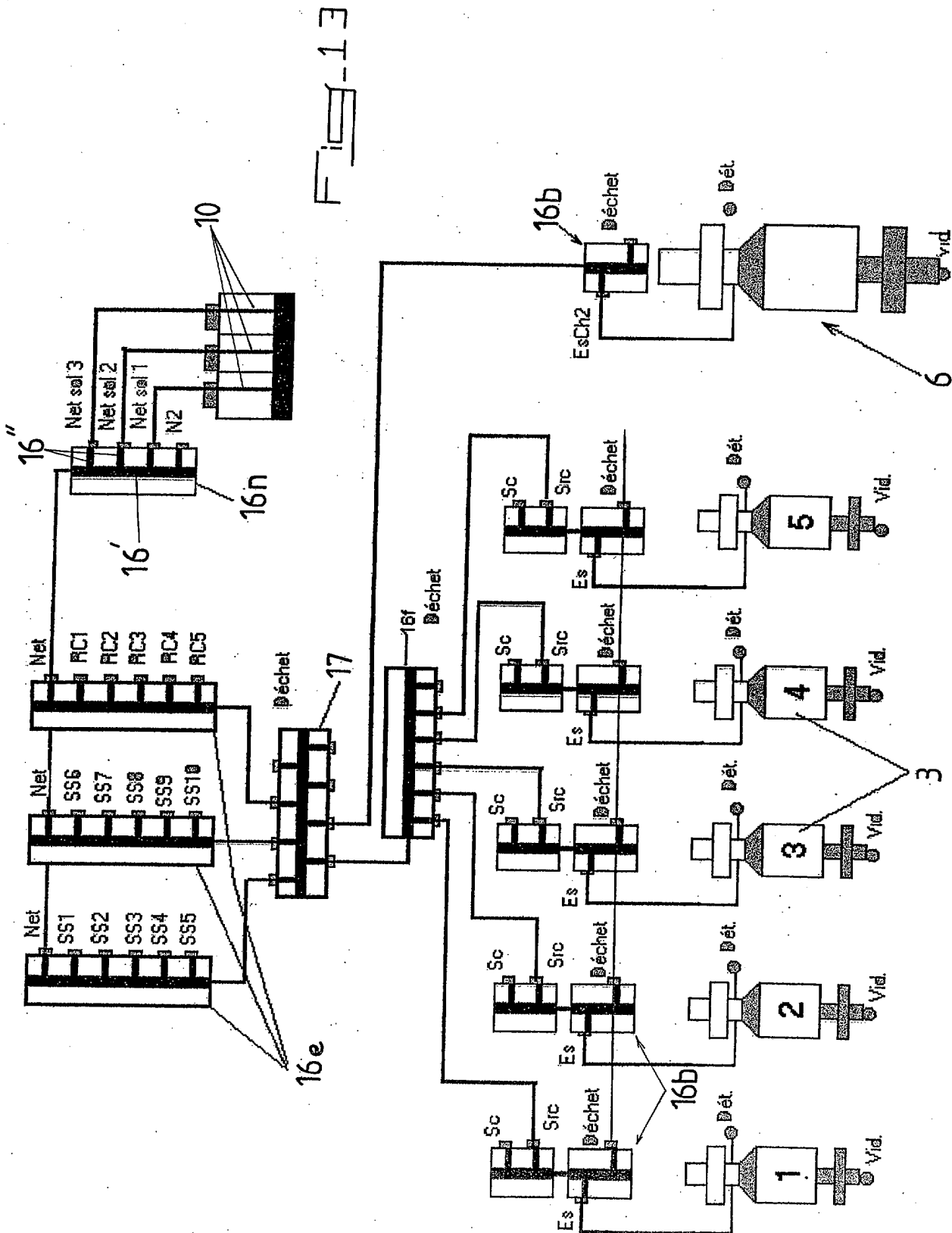
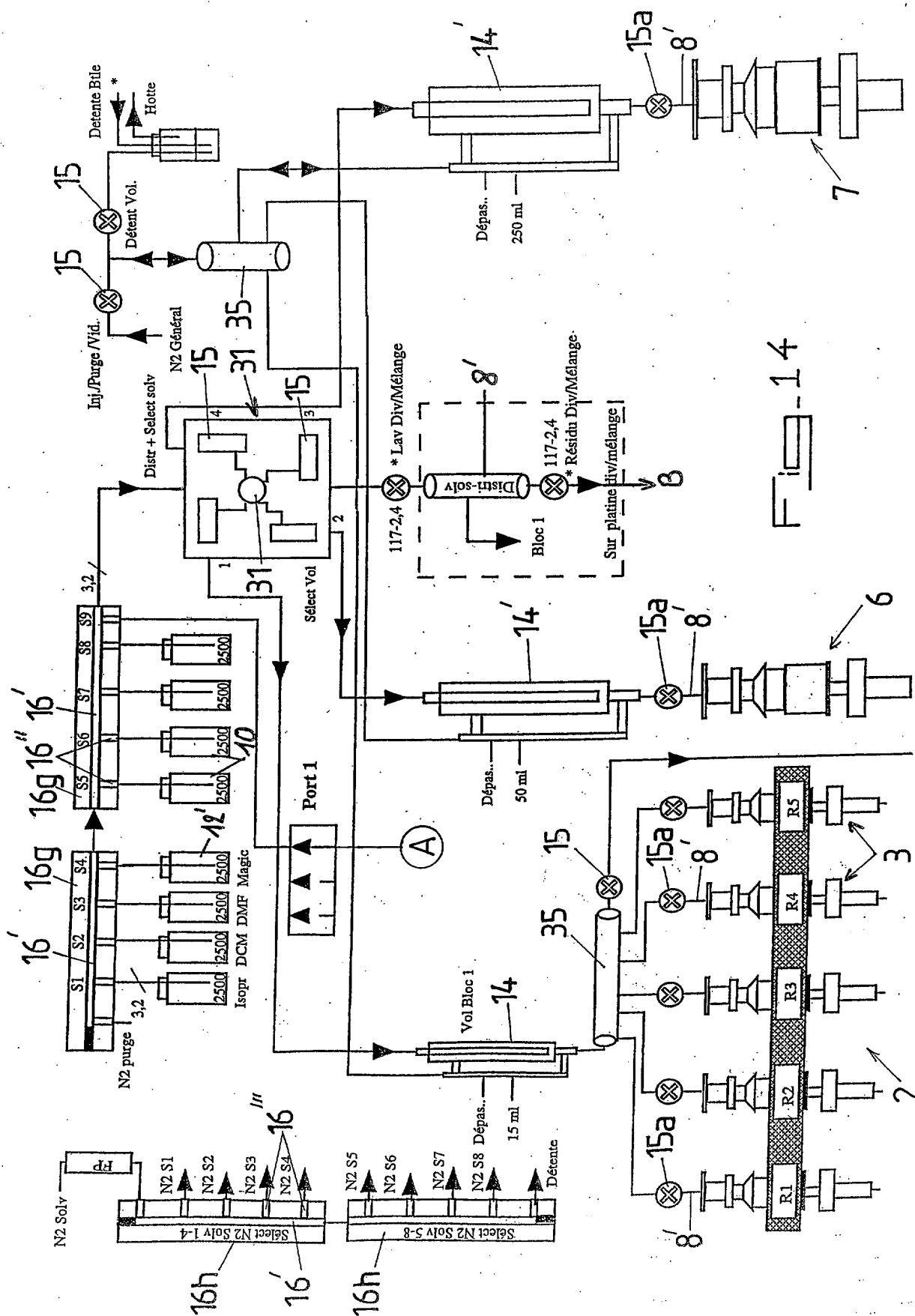
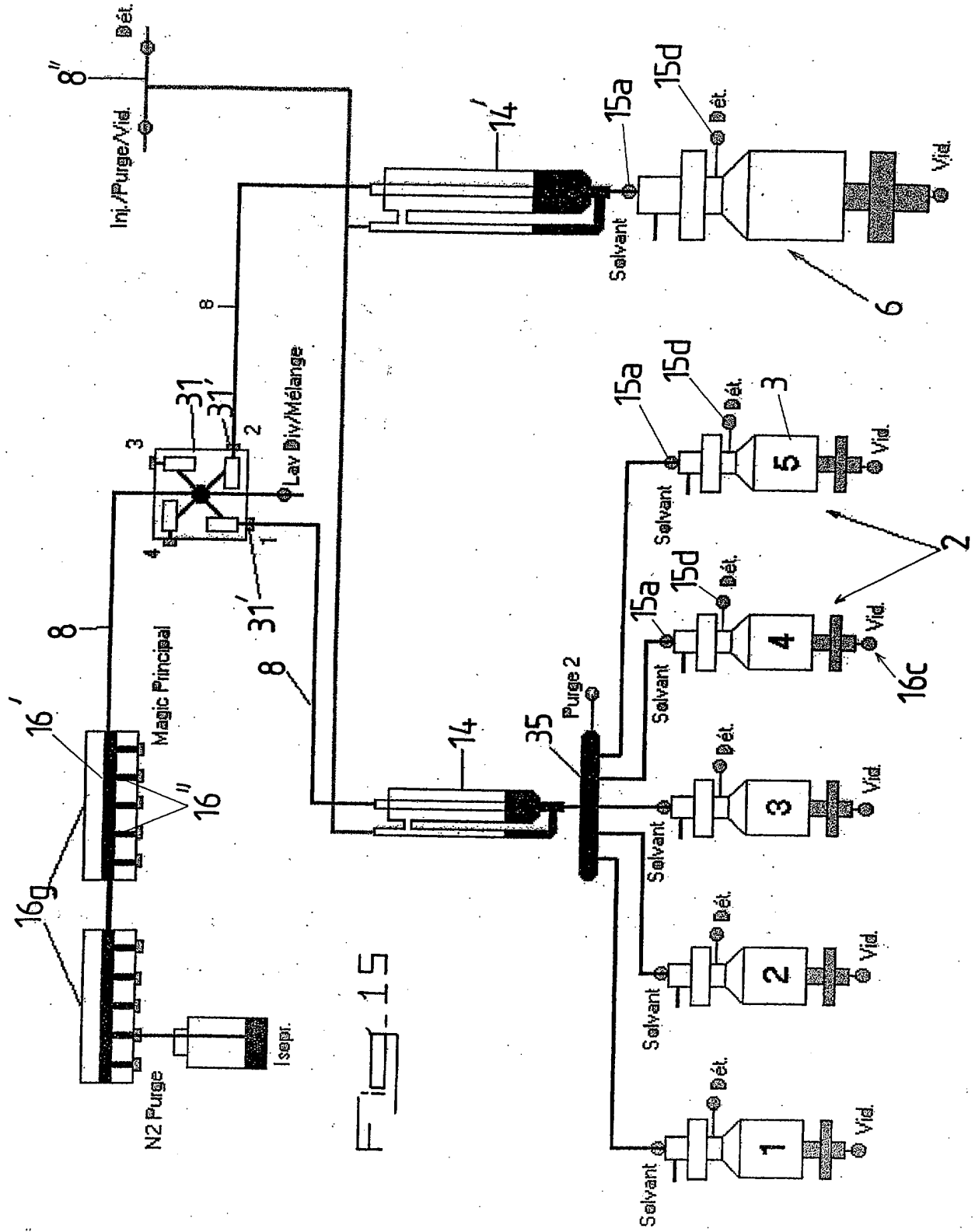


Fig-13





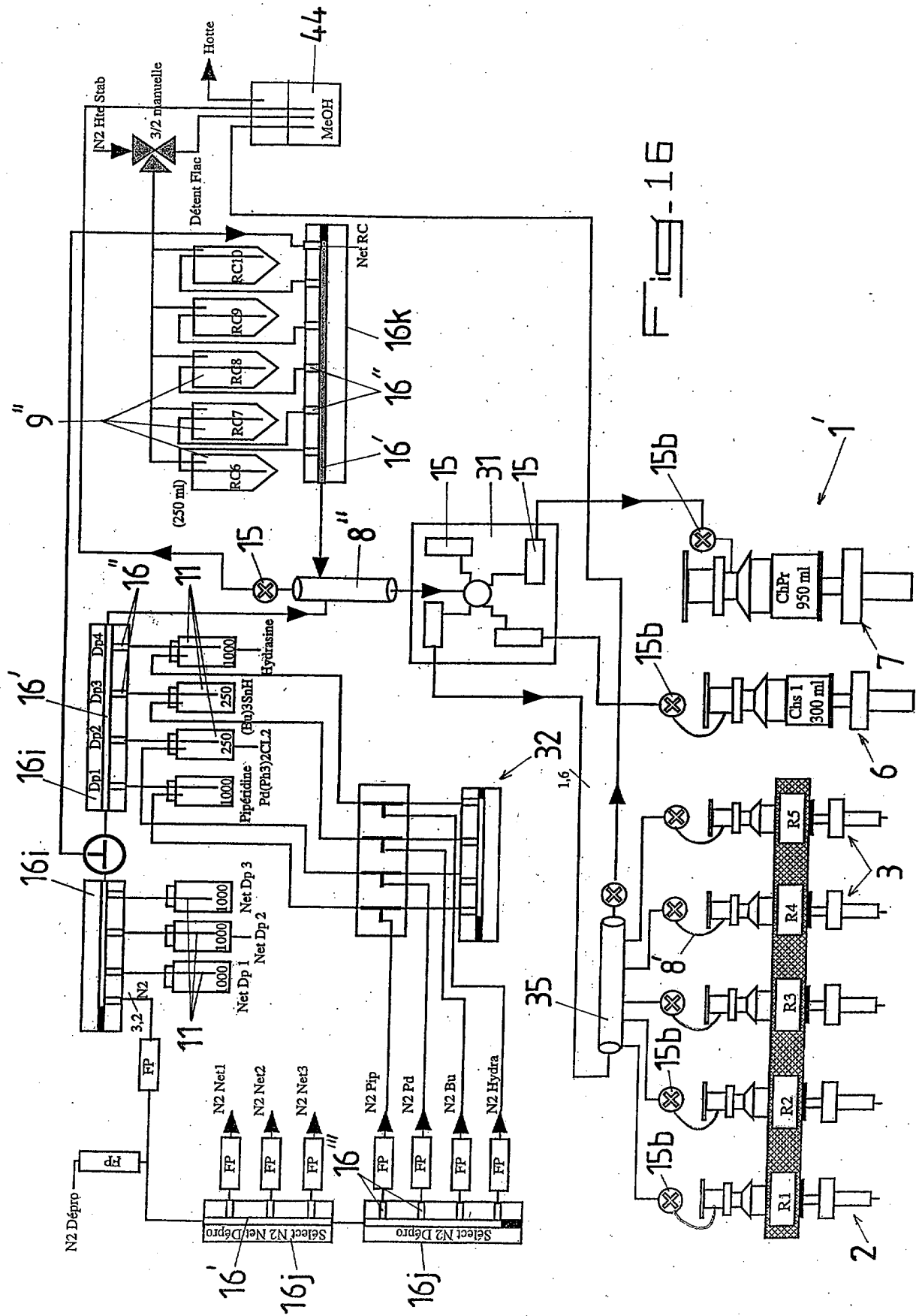


Fig-16

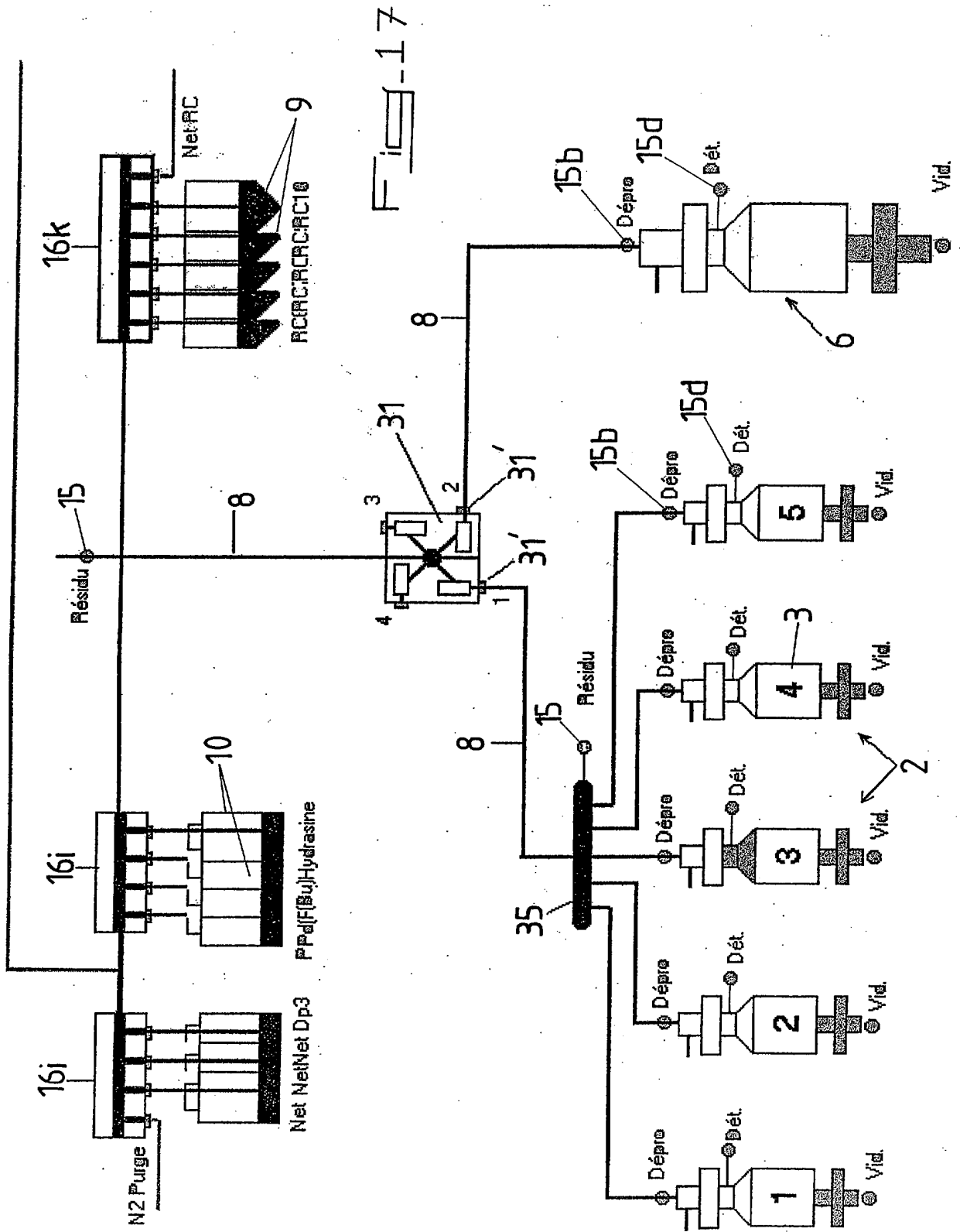


Fig. 16

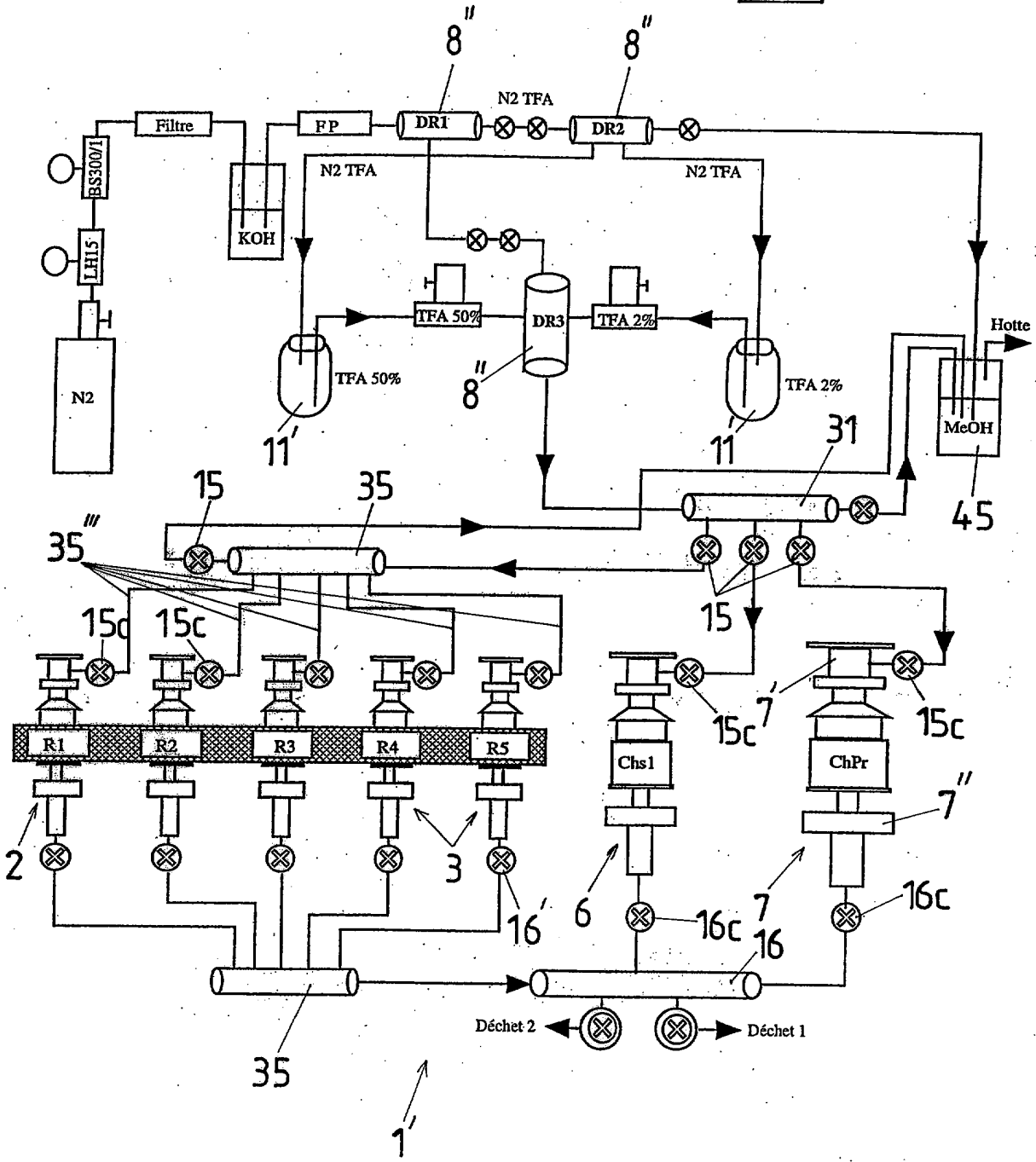
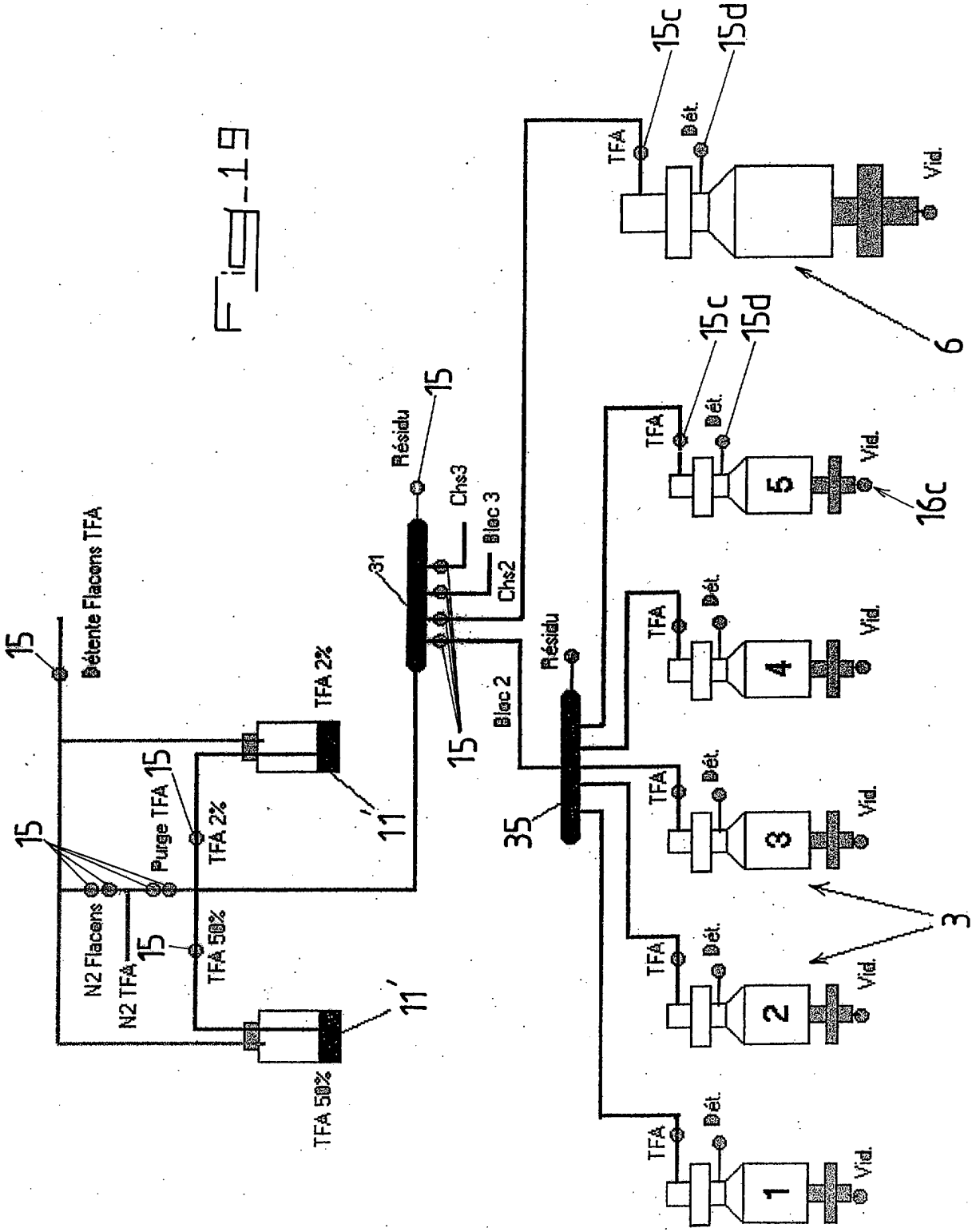
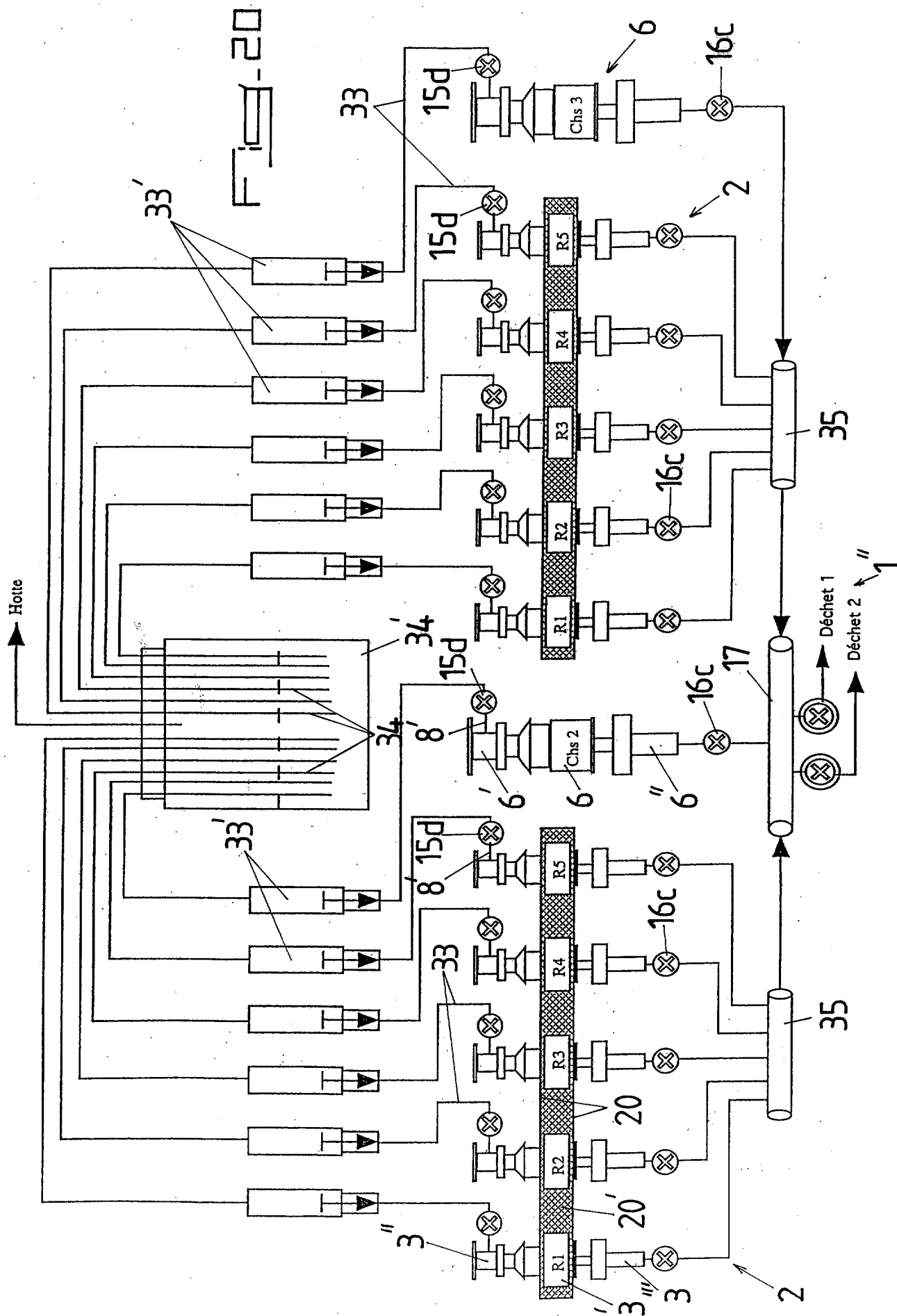
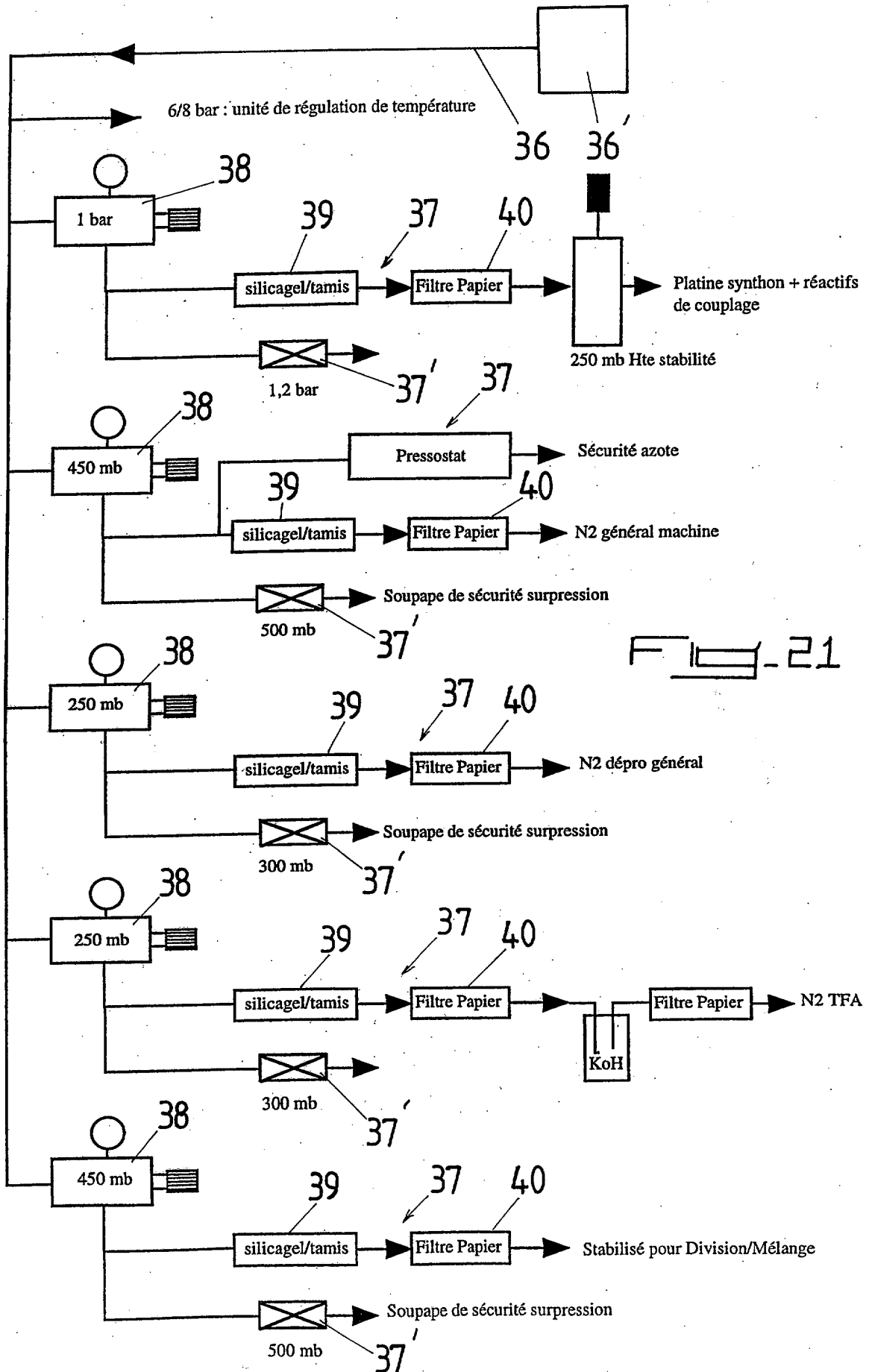
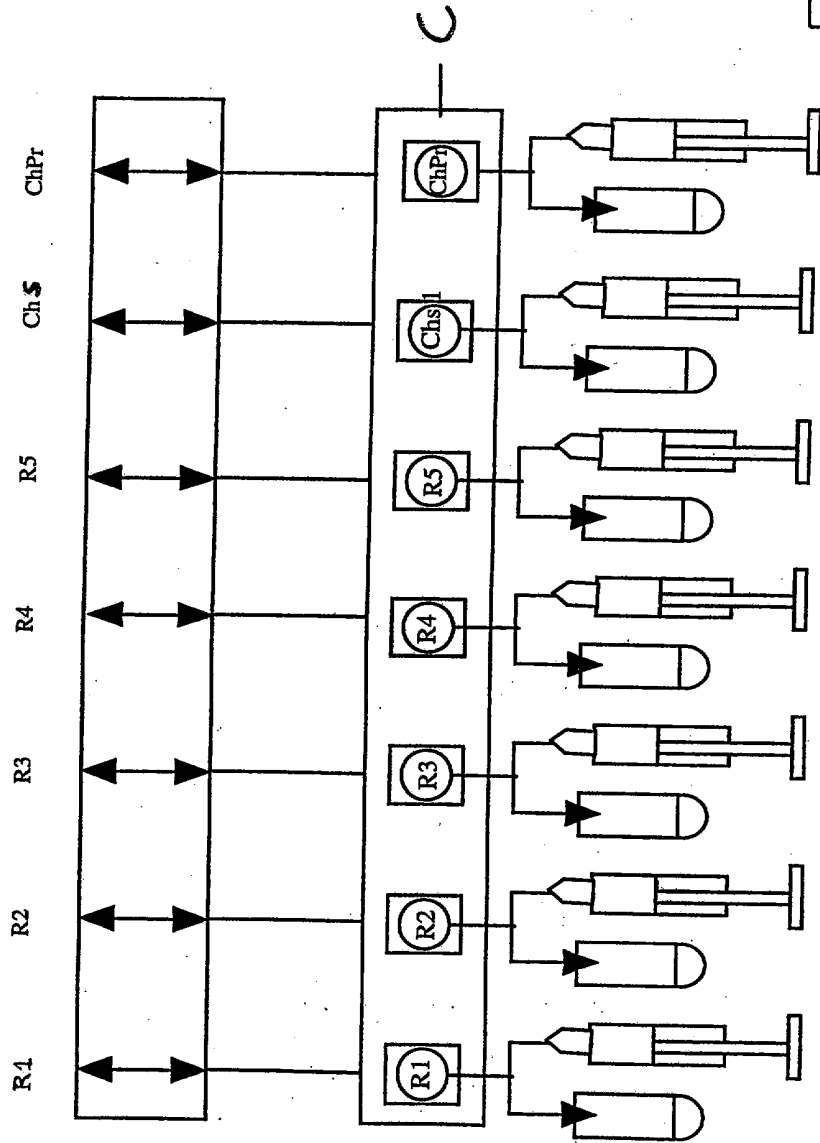


Fig-19









F118-22

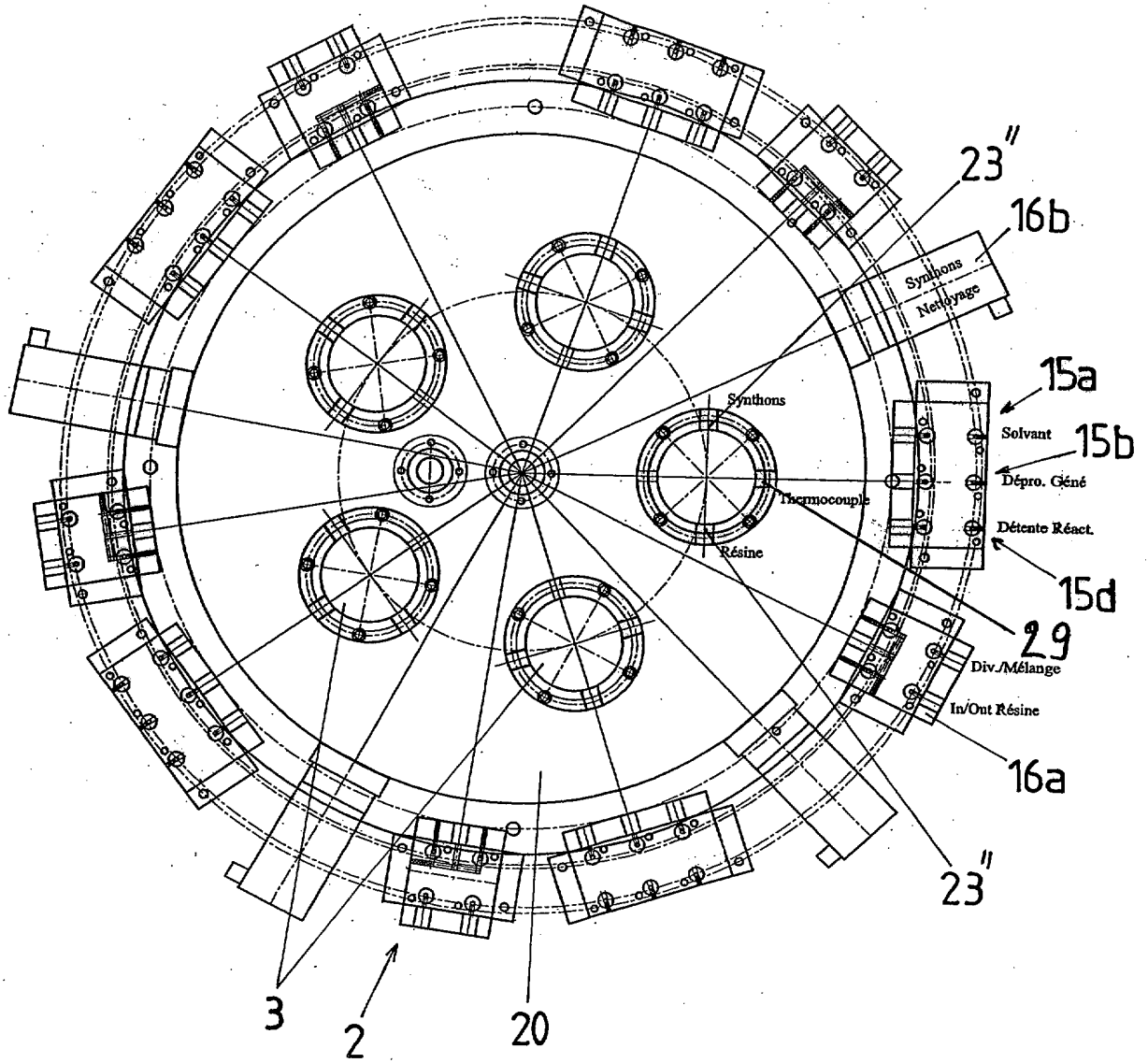


Fig. 23

Fig-24A

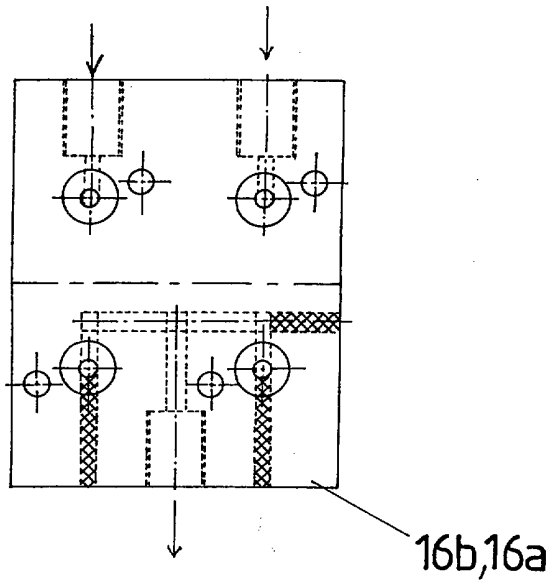
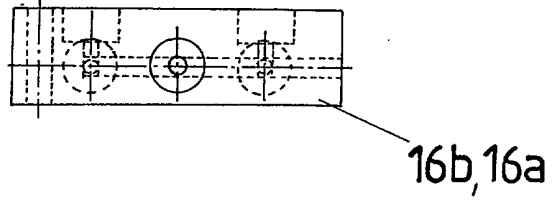


Fig-24B

Fig-24

Fig-25A

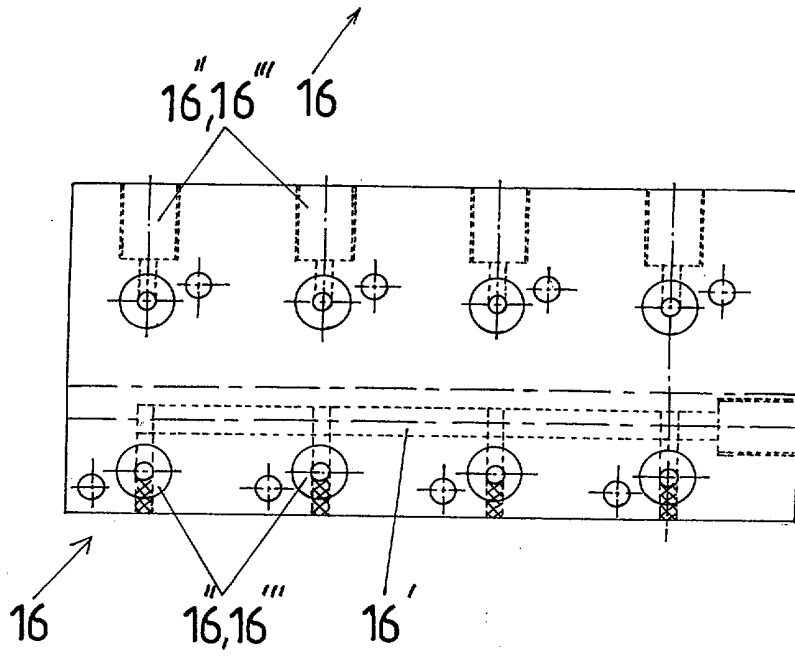
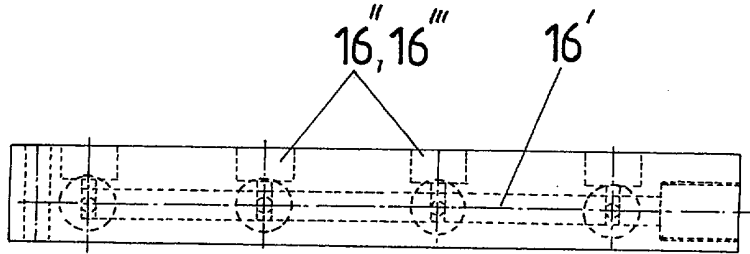


Fig-25B

Fig-25

Fig-26

Fig-26A

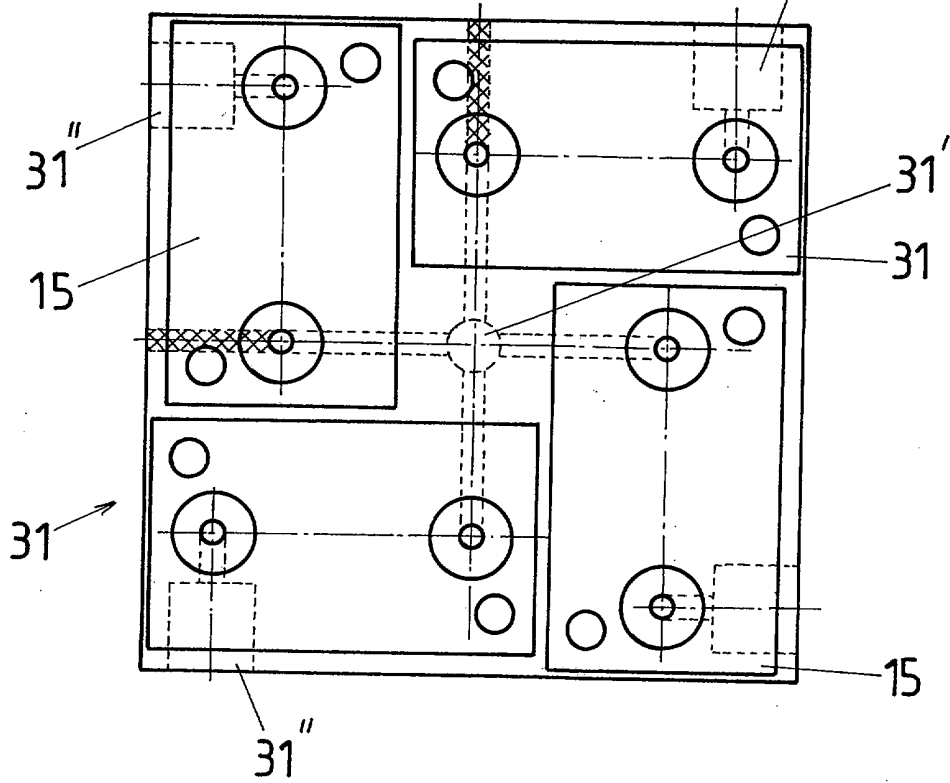
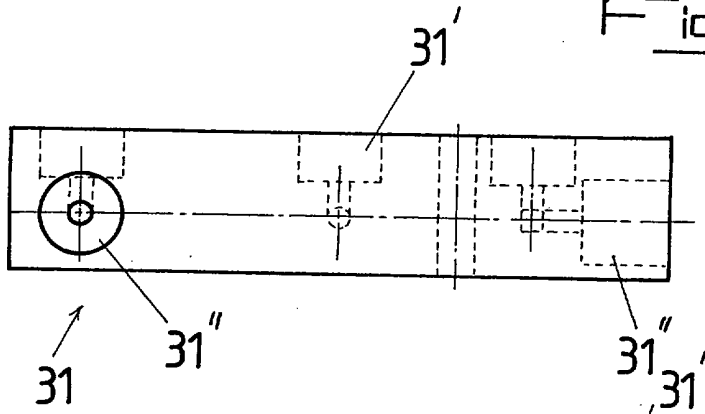


Fig-26B

Fig-27A

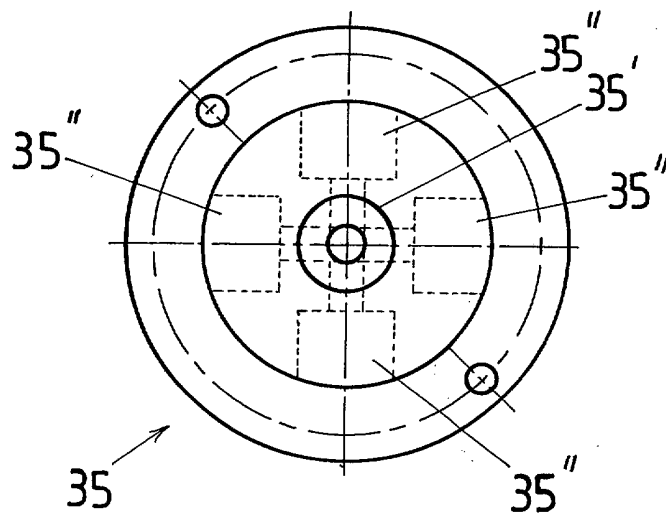
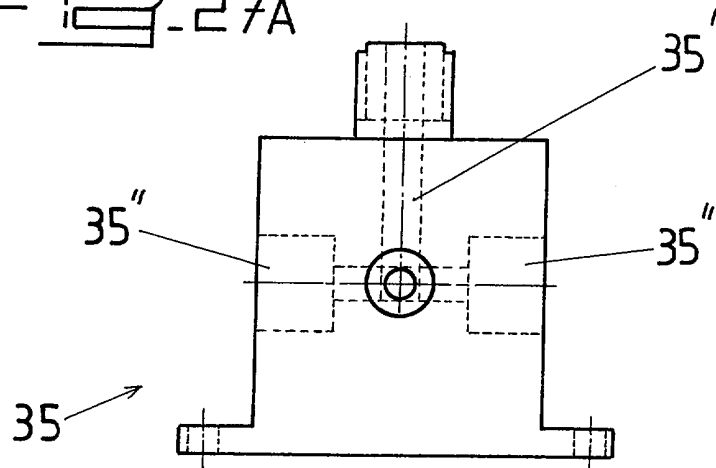
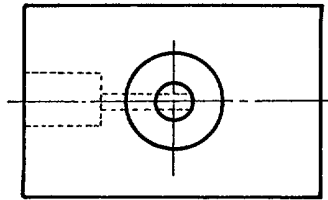


Fig-27B

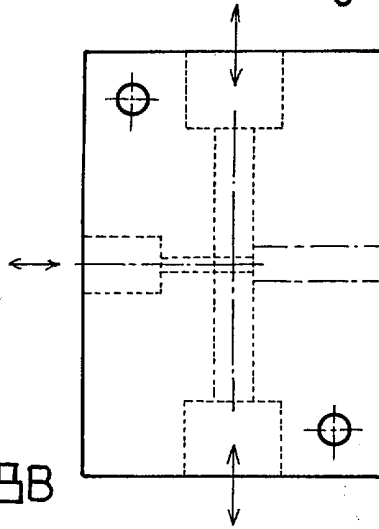
Fig-27

Fig-28A



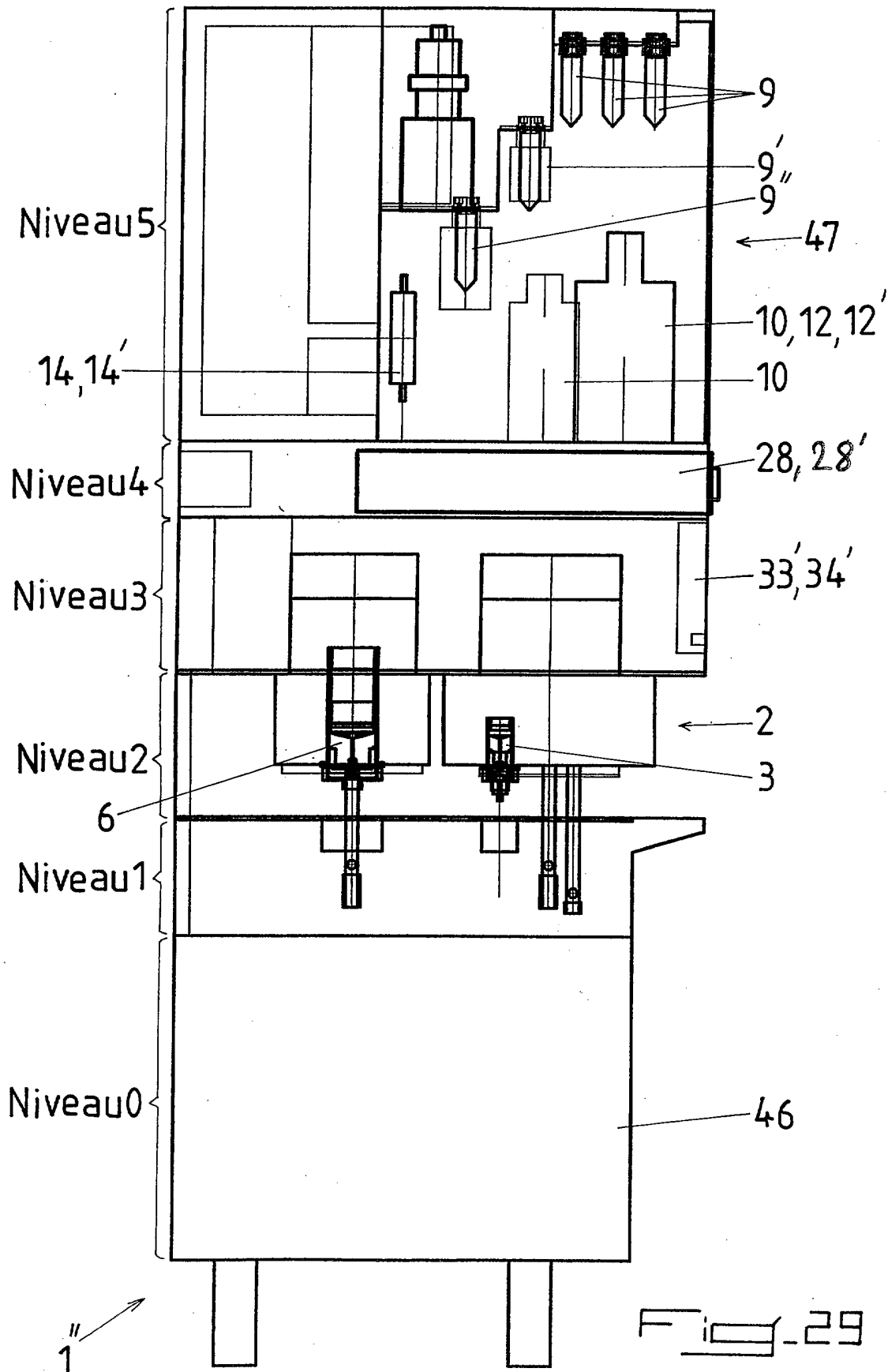
8"

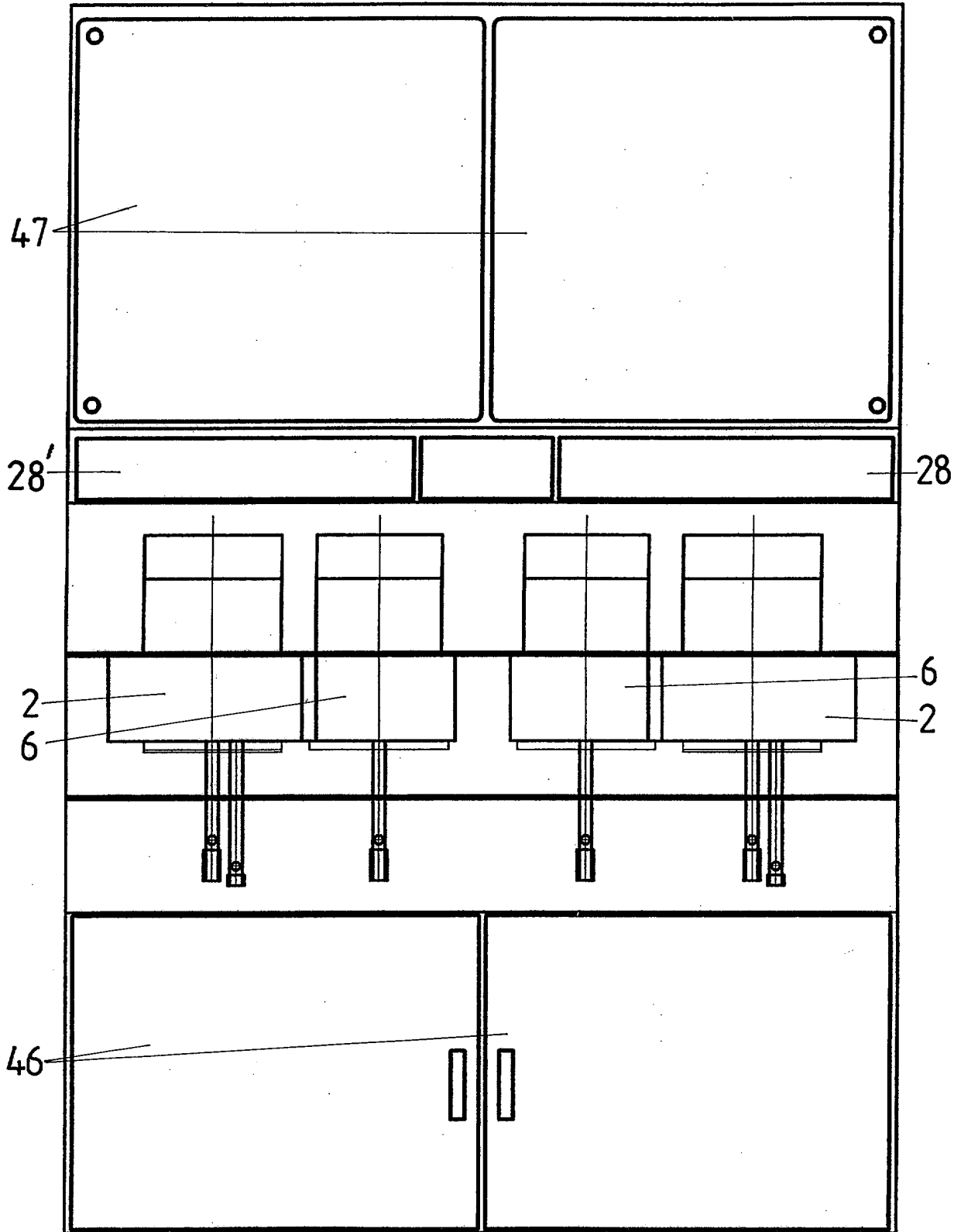
Fig-28B



8"

Fig-28

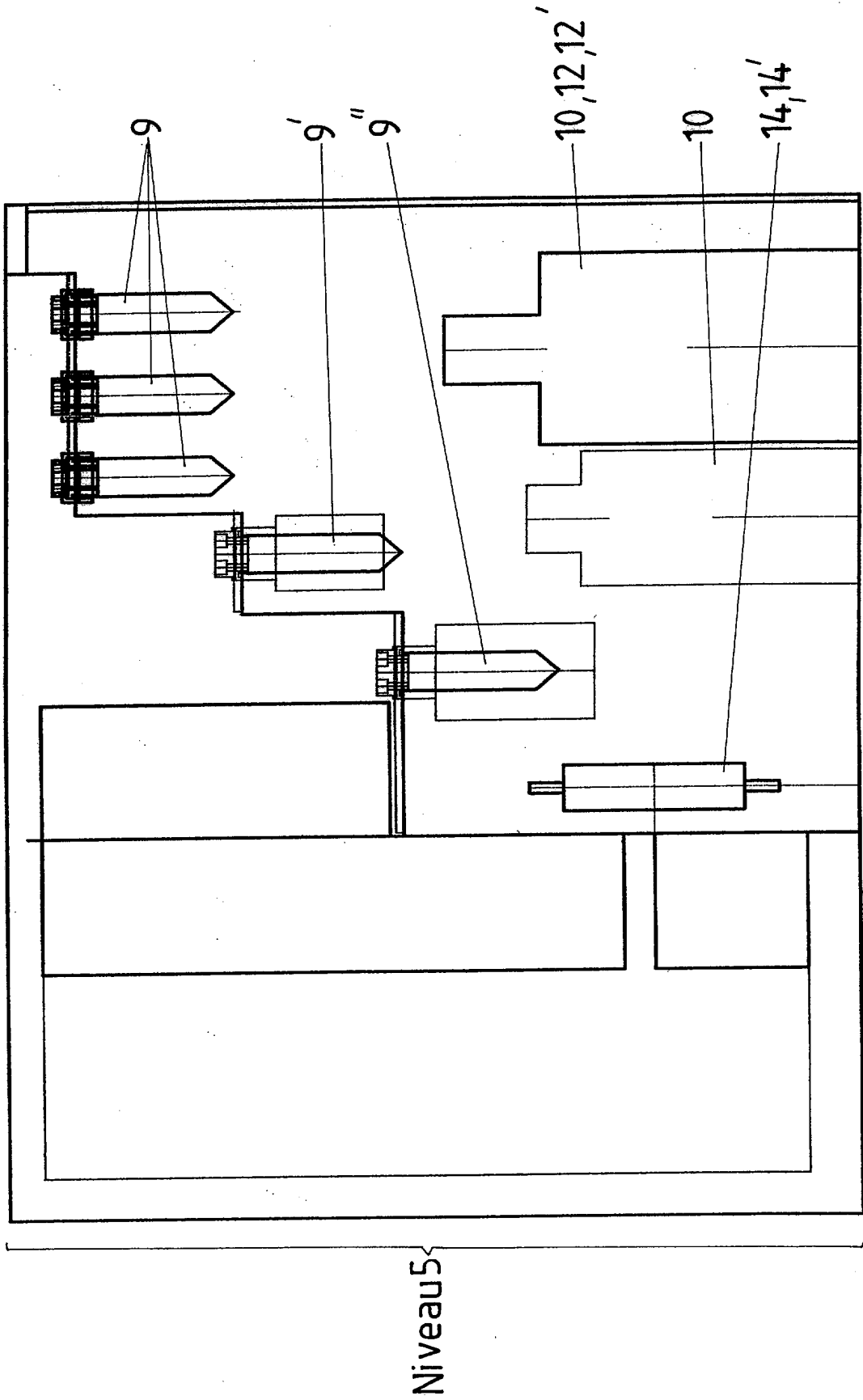




1"

Fig. 30

Fig-31



RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE

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

FA 611335
FR 0111694

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	FR 2 664 602 A (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 17 janvier 1992 (1992-01-17) * page 2, ligne 4 - ligne 37 * * page 6, ligne 28 - page 8, ligne 15; figure 4 *	1-28	B01J19/00 B01J4/00 B01J19/26 B01J19/18 F16K7/00 F16K11/00
A	US 5 866 342 A (VALERY V. ANTONENKO & NICOLAY KULIKOV) 2 février 1999 (1999-02-02) * colonne 5, ligne 11 - colonne 6, ligne 43; figures 1-5 *	1-28	
A	WO 98 57181 A (PHARMACOPEIA, INC.) 17 décembre 1998 (1998-12-17) * le document en entier *	1-28	
D,P, A	WO 01 68237 A (CENTRE NATIONALE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 20 septembre 2001 (2001-09-20) * le document en entier *	1-28	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			B01J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 juin 2002		Stevnsborg. N	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2

EPO FORM 1503 12.99 (F: C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0111694 FA 611335**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 18-06-2002

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2664602	A	17-01-1992	FR	2664602 A1	17-01-1992
US 5866342	A	02-02-1999	AU	4705697 A	17-04-1998
			WO	9813137 A1	02-04-1998
			US	6238929 B1	29-05-2001
WO 9857181	A	17-12-1998	AU	7823998 A	30-12-1998
			WO	9857181 A1	17-12-1998
WO 0168237	A	20-09-2001	FR	2806323 A1	21-09-2001
			WO	0168237 A1	20-09-2001