

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
19 novembre 2009 (19.11.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2009/138589 A1**

- (51) Classification internationale des brevets :  
C08G 63/08 (2006.01) C08G 63/82 (2006.01)  
C08G 63/87 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2009/000503
- (22) Date de dépôt international :  
29 avril 2009 (29.04.2009)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
0802437 30 avril 2008 (30.04.2008) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : IPSEN PHARMA S.A.S. [FR/FR]; 65, quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
BOURISSOU, Didier [FR/FR]; 7 bis, rue de Charlas, F-31830 Plaisancedu Touch (FR). MARTIN-VACA, Blanca [ES/FR]; 16, impasse Jean Gruppi, F-31100 Toulouse (FR). ALBA, Aurélie [FR/FR]; 37, rue Barrau, F-31400 Toulouse (FR). CHERIF-CHEIKH, Roland [FR/ES]; C/Paseo Farigola, 12, E-08860 Castelldefels (Barcelona) (ES). DE SOUSA DELGADO, Anne-Paula [FR/ES]; C/Canal de la Infanta 24-26, 1°1a, E-08750 Molins de Rei (Barcelona) (ES).
- (74) Mandataire : AUDONNET, Nathalie; Ispen Pharma S.A.S, Direction de la Propriété Intellectuelle, 65, quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : NOVEL CATALYTIC SYSTEMS FOR THE RING-OPENING (CO)POLYMERIZATION OF LACTONES

(54) Titre : NOUVEAUX SYSTÈMES CATALYTIQUES POUR LA (CO)POLYMÉRISATION DE LACTONES PAR OUVERTURE DE CYCLE

(57) Abstract : The present invention relates to the use of a system composed of a base and of a sulphonamide, as a catalyst for the ring-opening (co)polymerization of lactones. The present invention also relates to novel sulphonamides and to a process for the ring-opening (co)polymerization of lactones comprising the use of sulphonamides in combination with a base as a catalytic system.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un système constitué d'une base et d'un sulfonamide, en tant que catalyseur de (co)polymérisation de lactones par ouverture de cycle. La présente invention concerne également de nouveaux sulfonamides et un procédé de (co)polymérisation de lactones par ouverture de cycle comprenant l'utilisation de sulfonamides en association avec une base comme système catalytique.



WO 2009/138589 A1

## Nouveaux systèmes catalytiques pour la (co)polymérisation de lactones par ouverture de cycle

La présente invention concerne l'utilisation d'un système constitué d'une base et d'un sulfonamide, en tant que catalyseur de (co)polymérisation de lactones par ouverture de cycle. La présente invention concerne également de nouveaux sulfonamides et un procédé de (co)polymérisation de lactones par ouverture de cycle comprenant  
5 l'utilisation de sulfonamides en association avec une base comme système catalytique.

De nos jours, une attention croissante est portée aux polymères synthétiques pour l'élaboration d'organes artificiels et la formulation de médicaments [*Chem. Eng. News* **2001**, 79 (6), 30]. Les polymères concernés doivent respecter un certain nombre de critères et, en particulier, ils doivent être biocompatibles. Le caractère biodégradable est  
10 un avantage supplémentaire si le polymère doit être éliminé après une période appropriée d'implantation dans un organisme. A cet égard, les copolymères à base d'acide lactique et glycolique (PLGA) présentent un très grand intérêt car ils sont sensibles à l'hydrolyse et sont dégradés *in vivo* avec libération de sous-produits non-toxiques. Le champ d'application des PLGA est très vaste (*Adv. Mater.* **1996**, 8, 305  
15 et *Chemosphere* **2001**, 43, 49). Dans le domaine chirurgical, ils sont utilisés pour la synthèse de fils multi-brins, de sutures, d'implants, de prothèses... En pharmacologie, ils permettent l'encapsulation, le transfert et la libération contrôlée de principes actifs.

Pour toutes ces applications, le facteur clé est la vitesse de dégradation des PLGA qui dépend bien sûr de leur structure (longueur de chaîne, dispersité, proportion,  
20 stéréochimie et enchaînement des monomères...). Ces dernières années, de nombreux travaux ont donc été consacrés à la mise au point de catalyseurs et/ou amorceurs de (co)polymérisation, c'est-à-dire de polymérisation ou de copolymérisation, du lactide et/ou du glycolide permettant de préparer des PLGA de structure contrôlée.

L'utilisation de systèmes métalliques conduit le plus souvent à une contamination des  
25 copolymères ainsi obtenus par la présence de sels métalliques, ce qui constitue parfois une limitation importante selon les applications envisagées. La mise au point de

systèmes non-métalliques permettant la (co)polymérisation contrôlée du lactide et/ou du glycolide constitue donc un enjeu majeur. La présente invention s'inscrit dans ce cadre.

La déposante propose donc l'utilisation d'un système catalytique simple, constitué d'un catalyseur et d'un additif de (co)polymérisation, et qui permet de contrôler la longueur  
5 de chaîne mais également la nature des extrémités de chaîne des (co)polymères préparés.

La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un sulfonamide en association avec une base comme système catalytique de (co)polymérisation de lactones par ouverture de cycle.

10 Le terme (co)polymérisation signifie polymérisation ou copolymérisation. Ce terme inclut le terme (co)oligomérisation, qui signifie oligomérisation ou cooligomérisation avec des degrés de polymérisation (DP) inférieurs à 30. Ainsi, par exemple, la (co)polymérisation du lactide et du glycolide couvre la polymérisation du lactide, la polymérisation du glycolide mais également la copolymérisation du lactide et du  
15 glycolide. Le terme (co)polymère signifie polymère ou copolymère. Ce terme inclut le terme (co)oligomère, qui signifie oligomère ou cooligomère avec des degrés de polymérisation (DP) inférieurs à 30. Ainsi, par exemple, un (co)polymère du lactide et du glycolide couvre un polymère du lactide, un polymère du glycolide mais également un copolymère du lactide et du glycolide.

20 Selon la présente invention, le terme sulfonamide représente une molécule comportant au moins une fonction  $-\text{SO}_2\text{-NH-}$ , telle qu'un monosulfonamide ou un bisulfonamide. Le terme monosulfonamide représente une molécule comportant une fonction  $-\text{SO}_2\text{-NH-}$ , et le terme bisulfonamide représente une molécule comportant deux fonctions  $-\text{SO}_2\text{-NH-}$ .

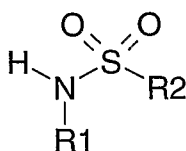
25 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un sulfonamide tel que défini ci-dessus pour la (co)polymérisation de dilactones.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un sulfonamide tel que défini ci-dessus pour la copolymérisation du lactide et/ou du glycolide, et préférentiellement pour la polymérisation du lactide.

Selon la présente invention, la base utilisée est préférentiellement une amine tertiaire ;  
et plus particulièrement, une amine tertiaire choisie parmi :

- diisopropyléthylamine ;
- spartéine ;
- 5 - N,N-diméthylcyclohexylamine ;
- N,N,N''N''-tétraméthyl-1,2-cyclohexanediamine ; et
- 4-diméthylaminopyridine.

Selon une variante de l'invention, le sulfonamide utilisé est un monosulfonamide,  
et de préférence un monosulfonamide de formule générale **(I)** :



10

**(I)**

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R1 et R2 représentent indépendamment un radical alkyle, haloalkyle ou aryle éventuellement substitué.

- 15 Au sens de la présente invention, les radicaux aryles peuvent être de type mono ou polycycliques aromatiques. Les radicaux aryles monocycliques peuvent être choisis parmi les radicaux phényles, tolyles, xylyles, mésityles, cuményles et de préférence phényles. Les radicaux aryles polycycliques peuvent être choisis parmi les radicaux naphthyle, anthryle, phénanthryle, fluorényle. Ils peuvent être optionnellement substitués
- 20 par un ou plusieurs radicaux tels que alkyle, haloalkyle, alkoxy, alkoxy-carbonyle, alkylcarbonoxyloxy, halo, cyano, nitro, aryle, aryloxy, aryloxy-carbonyle, arylcarbonoxyloxy.

L'expression halo signifie fluoro, chloro, bromo ou iodo, et de préférence fluoro.

L'expression alkyle représente un radical alkyle de 1 à 8 atomes de carbone. Cette expression couvre les radicaux alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaires ou

ramifiés et en particulier les radicaux alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec butyle et tert butyle, et de préférence méthyle. L'expression couvre également les radicaux comprenant plus de 6 atomes de carbone tels que les radicaux heptyle et octyle.

- 5 Le terme haloalkyle représente un radical alkyle tel que défini ci-dessus substitué par un ou plusieurs groupes halo indentiques ou différents tels que définis ci-dessus, comme par exemple trifluorométhyle, 1,2-dichloroéthyle et de préférence trifluorométhyle.

Le terme aryloxy désigne les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux phényloxy, tolyloxy, naphtyloxy, anthryloxy  
10 et phénanthryloxy. Le terme aryloxy-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryloxy est tel que défini ci-dessus, comme par exemple phényloxy-carbonyle, tolyloxy-carbonyle. Le terme aryl-carbonyloxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryl est tel que défini ci-dessus, comme par exemple phényl-carbonyloxy, tolyl-carbonyloxy ou naphtyl-carbonyloxy.

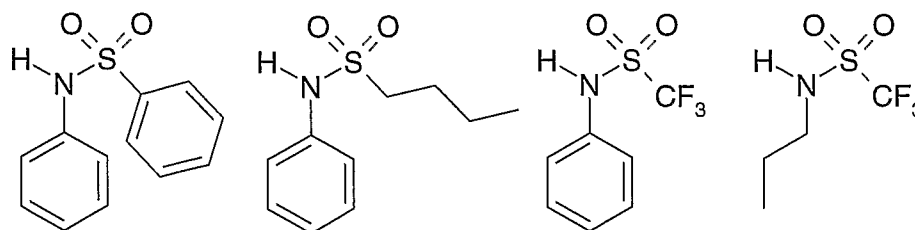
- 15 Le terme alkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est un radical de 1 à 8 atomes de carbone tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy.

Le terme alkoxy-carbonyle désigne de préférence les radicaux de type alkyl-O-C(O)-  
20 dans lesquels le radical alkyl est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxy-carbonyle, éthoxy-carbonyle.

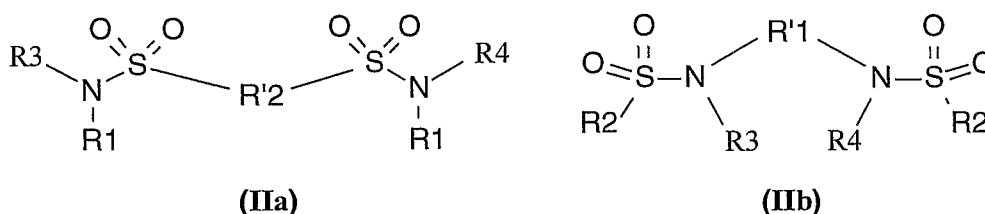
Le terme alkyl-carbonyloxy désigne de préférence les radicaux de type alkyl-C(O)-O- dans lesquels le radical alkyl est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthyl-carbonyloxy, éthyl-carbonyloxy.

- 25 L'invention a également préférentiellement pour objet l'utilisation d'un monosulfonamide de formule générale (I), dans laquelle R1 et R2 représentent indépendamment un radical phényle, alkyle ou haloalkyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un sulfonamide tel que défini ci-dessus choisi parmi:



Selon une autre variante de l'invention, le sulfonamide utilisé est un bisulfonamide, et de préférence un bisulfonamide de formule générale **(IIa)** ou **(IIb)**



5 sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R1 et R2 représentent un radical alkyle, haloalkyle ou aryle éventuellement substitué ;

R'1 et R'2 représentent un radical arylène, alkylène, cycloalkylène, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

10 R3 et R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, préférentiellement R3 et R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et très préférentiellement R3 et R4 représentent un atome d'hydrogène.

Au sens de la présente invention, le terme arylène représente un groupe aryle divalent, le groupe aryle étant tel que défini précédemment, le terme alkylène représente un groupe  
15 alkyle divalent, le groupe alkyle étant tel que défini précédemment et le terme cycloalkylène désigne un groupe cycloalkyle divalent, le groupe cycloalkyle étant tel que défini ci-dessous.

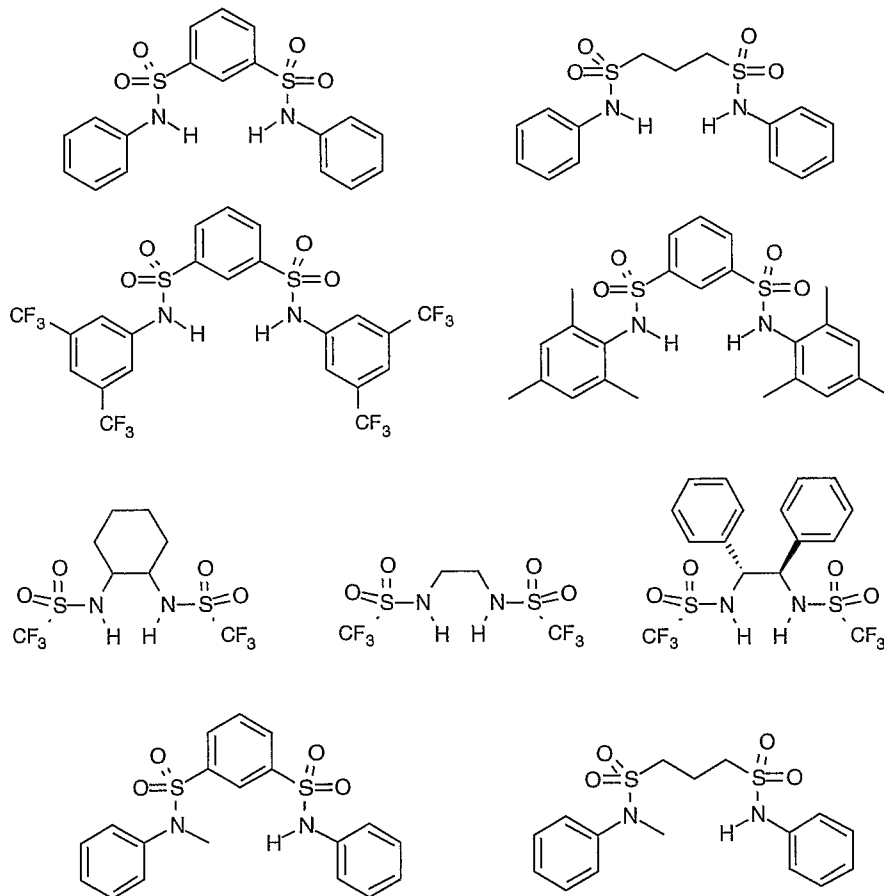
Les radicaux cycloalkyles sont choisis parmi les cycloalkyles monocycliques saturés ou insaturés. Les radicaux cycloalkyles monocycliques saturés peuvent être choisis parmi  
20 les radicaux ayant de 3 à 7 atomes de carbone tels que les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Les radicaux cycloalkyles

insaturés peuvent être choisis parmi les radicaux cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentadiène, cyclohexadiène.

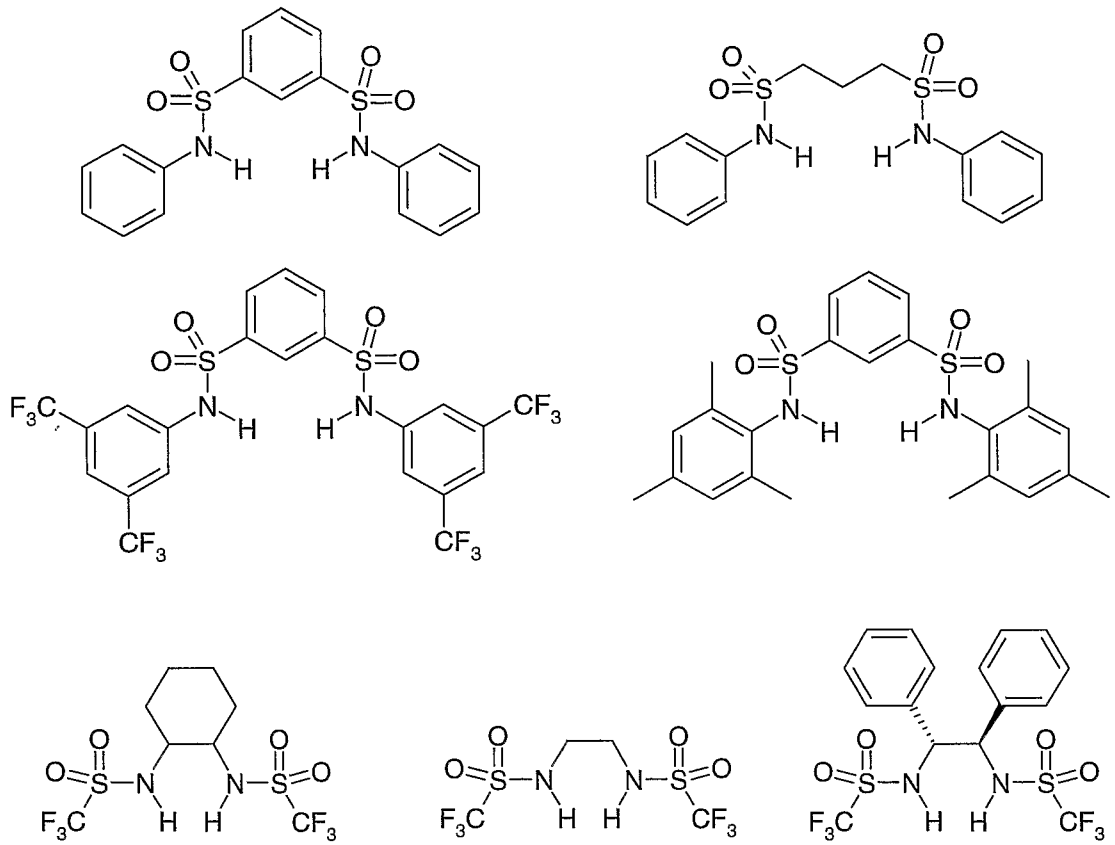
De manière très préférentielle, R1 et R2 représentent un radical phényle éventuellement substitué, alkyle ou haloalkyle ; R'1 représente un radical cycloalkylène, alkylène  
5 éventuellement substitué par un radical phényle ; R'2 représente un radical alkylène ou phénylène.

Plus particulièrement, R1 et R2 représentent un radical alkyle, trifluorométhyle ou un radical phényle éventuellement substitué par méthyle ou trifluorométhyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un sulfonamide choisi  
10 parmi :

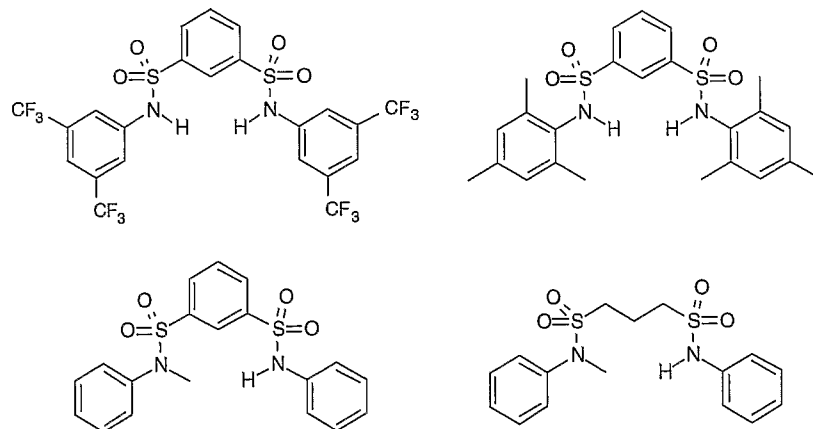


et encore plus particulièrement choisi parmi :

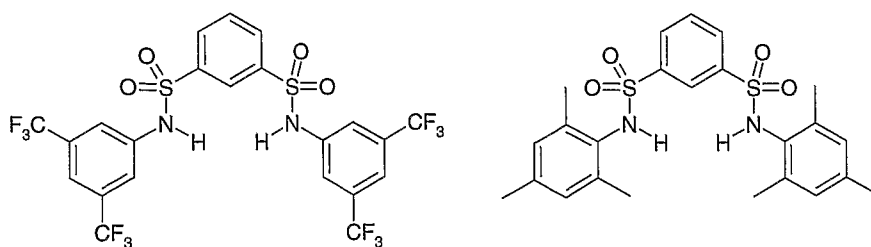


De manière très préférentielle, la base utilisée pour la présente invention est la 4-diméthylaminopyridine.

5 L'invention a également pour objet les composés suivants :



en tant que sulfonamides tels que définis ci-dessus, et plus préférentiellement, l'invention a également pour objet les composés suivants :



L'invention a plus particulièrement pour objet également un procédé de  
 (co)polymérisation par ouverture de cycle caractérisé en ce qu'il fait intervenir  
 l'utilisation d'un sulfonamide en association avec une base comme catalyseur, telle que  
 5 définie précédemment.

Préférentiellement, ce procédé utilise un solvant de (co)polymérisation, à une  
 température comprise entre 0° C et 250° C (plus préférentiellement entre la température  
 ambiante et 150° C), pendant une durée comprise entre quelques minutes et 300 heures  
 (plus préférentiellement entre une heure et soixante-douze heures). La température est  
 10 choisie en fonction du solvant de telle manière à ce qu'elle soit dans la gamme ci-dessus  
 et au maximum la température d'ébullition du solvant si cette température est inférieure  
 à 250° C.

Très préférentiellement, ce procédé fait intervenir le lactide et / ou le glycolide en tant  
 que monomère.

15 La présente invention présente de nombreux avantages, en particulier :

- les systèmes catalytiques sont facilement accessibles et bon marché ;
- les sulfonamides sont synthétisés de manière simple et avec de bons rendements ;
- les sulfonamides ont des structures diverses, permettant d'envisager de nombreux  
 systèmes catalytiques différents ;
- 20 - les sulfonamides ont des structures stables à l'air à température ambiante ;
- la distribution de masse des polymères obtenus est très étroite ; les indices de  
 polydispersité obtenus grâce à la présente invention sont en effet compris entre  
 1,05 et 1,20 ;

- la (co)polymérisation par ouverture de cycle catalysée par les sulfonamides est reproductible ;
- la (co)polymérisation par ouverture de cycle catalysée par les sulfonamides peut être mise en œuvre dans des solvants divers tels que le dichlorométhane, le toluène ou le tétrahydrofurane.

5

L'invention concerne enfin des polymères ou copolymères du lactide et/ou du glycolide obtenus ou susceptibles d'être obtenus par la mise en œuvre d'un procédé tel que décrit ci-dessus.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans la présente demande ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient l'invention.

10

Les catalyseurs préparés comportent tous une ou deux fonctions  $-\text{SO}_2\text{NH}-$  : on parle alors respectivement de monosulfonamide et de bisulfonamide.

La partie expérimentale suivante est présentée pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doit en aucun cas être considérée comme une limite à la portée de l'invention.

15

### **PARTIE EXPERIMENTALE**

Les produits ont été caractérisés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art décrites ci-dessous.

Les spectres RMN du  $^1\text{H}$ , du  $^{13}\text{C}$ , et du  $^{19}\text{F}$  sont réalisés sur des spectromètres Bruker Avance 300. Les déplacements sont comptés positivement vers les champs forts, et exprimés en ppm. Les références sont le tétraméthylsilane pour le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$ , et l'acide trifluoroacétique pour le  $^{19}\text{F}$ . Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire les signaux : s (singulet), br s (singulet large), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qt (quintuplet), dd (doublet dédoublé), m (multiplet).

25

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil digital Electrothermal.

Les spectres de masse ont été réalisés en utilisant les méthodes d'ionisation chimique (IC) ou d'impact électronique (IE) sur des spectromètres Thermo TSQ 700, Applied Biosystem API-365 ou Applied Biosystem Qtrap. Les analyses à haute résolution (HRMS) ont été effectuées sur un appareil Micromass Waters LCT.

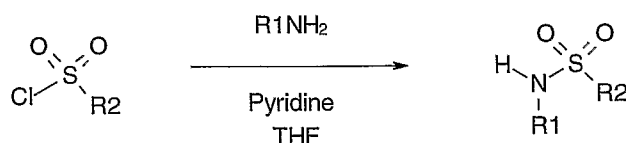
- 5 Les masses moyennes en nombre (Mn) et en masse des polymères (Mw), ainsi que les indices de polydispersité (Ip), sont déterminés par chromatographie d'exclusion stérique sur une chaîne HPLC Waters 712 (dans le THF, 1 mL/min, T = 35° C, colonne Styragel HR1 ou Styragel HR4E, calibration avec des standards polystyrène).

10 **Préparation 1 : Préparation des sulfonamides à partir de chlorure de sulfonyle (exemples 1 à 6)**

Une première famille est obtenue à partir d'un squelette comportant une ou deux fonctions chlorure de sulfonyle, sur laquelle est greffée l'amine choisie. Ces catalyseurs, stables à l'air et à température ambiante, ont été entièrement caractérisés (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, SM, analyses élémentaires, point de fusion).

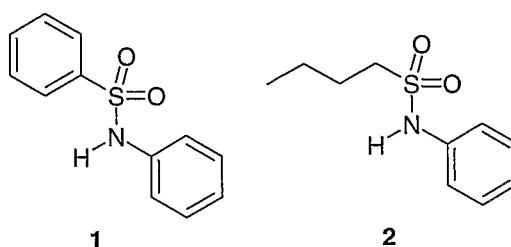
15 Préparation 1a : Préparation de monosulfonamides

Les monosulfonamides ont été préparés de la manière suivante :



- 20 A un mélange d'amine R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> (1 équivalent) et de pyridine (1 équivalent) dans le tétrahydrofurane (1,8 mol.L<sup>-1</sup>) est lentement ajouté le chlorure de sulfonyle R<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl (1 équivalent) et le milieu réactionnel est agité à température ambiante, c'est-à-dire à une température comprise entre 18° C et 30° C, jusqu'à conversion totale des réactifs, l'avancement de la réaction étant suivi par RMN <sup>1</sup>H. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, la phase mobile étant un gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH.

- 25 Les monosulfonamides suivants ont ainsi été préparés :

**Exemple 1 :**

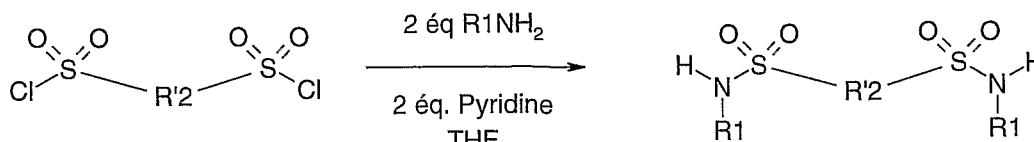
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,03 (s, 1H, NH); 7,23-7,31 (m, 3H, CH); 7,39-7,43 (m, 2H, CH); 7,58-7,63 (m, 2H, CH); 7,68-7,73 (m, 1H, CH); 7,96 (d,  $^3\text{J} =$   
 5 7,7 Hz, 2H, CH) ppm;  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  121,7 (CH); 125,5 (CH); 127,3 (CH); 129,1(CH); 129,4 (CH); 133,1 (CH); 136,4 (C), 138,96 (C) ppm ;  
 SM (IE) : 233  $[\text{M}]^+$ ; **Analyse élémentaire** : Calculé pour ( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ ) C 61,78 %, H 4,75 %, N 6,00 %. Mesuré C 61,86 %, H 4,50 %, N 5,97 %. **Point de fusion** : 110,5-112,0° C.

10 **Exemple 2 :**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0,90 (t,  $^3\text{J} = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,36-1,48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,75-1,86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,06-3,12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,31 (s, 1H, NH); 7,15-7,21 (m, 3H, CH); 7,32-7,38 (m, 2H, CH) ppm;  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  
 15  $\delta$  13,4 ( $\text{CH}_3$ ); 21,3 ( $\text{CH}_2$ ); 25,2 ( $\text{CH}_2$ ); 51,1 ( $\text{CH}_2$ ); 120,3 (CH); 124,8 (CH); 129,5 (CH); 137,1 (C) ppm ; SM (IE) : 213  $[\text{M}]^+$ ; **Analyse élémentaire** : Calculé pour ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ ) C 56,31 %, H 7,09 %, N 6,57 %. Mesuré C 55,72 %, H 7,27 %, N 6,42 %.

Préparation 1b : Préparation de bisulfonamides

Les bisulfonamides ont été préparés selon le mode opératoire suivant :

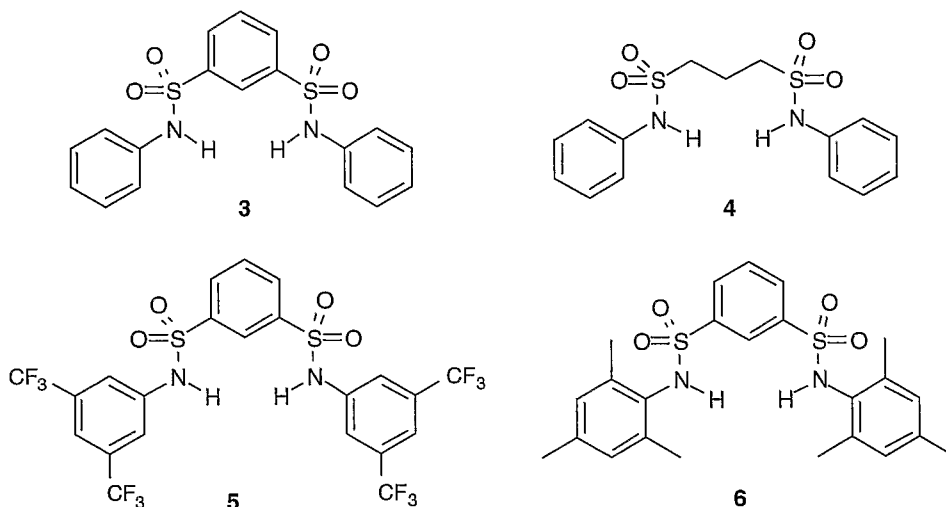


20

A un mélange d'amine  $\text{R}_1\text{NH}_2$  (2 équivalents) et de pyridine (2 équivalents) dans le tétrahydrofurane ( $1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) est ajouté le chlorure de sulfonyle (1 équivalent). Le milieu

réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à conversion totale des réactifs, l'avancement de la réaction étant suivi par RMN  $^1\text{H}$ . Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, la phase mobile étant un gradient  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ .

5 Les bisulfonamides suivants ont ainsi été préparés :



### Exemple 3 :

10 **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) :  $\delta$  6,97-7,21 (m, 10H, CH) ; 7,55 (t,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz, 1H, CH) ; 7,86 (dd, 2H,  $^4\text{J} = 1,5$  Hz et  $^3\text{J} = 7,8$  Hz, 2H, CH) ; 8,16 (t,  $^4\text{J} = 1,5$  Hz, 1H, CH) ppm ;  **$^{13}\text{C}$**  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) :  $\delta$  122,6 (CH) ; 126,2 (CH) ; 127,0 (CH) ; 130,3 (CH) ; 131,0 (CH) ; 132,0 (CH) ; 138,3 (C) ; 142,3 (C) ppm ; **SM (IE)** : 388  $[\text{M}]^+$  ; **Analyse élémentaire** : Calculé pour ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ) C 55,65 %, H 5,15 %, N 7,21 %. Mesuré C 56,13 %, H 3,82 %, N 7,21 % ; **Point de fusion** : 157° C.

### Exemple 4 :

15 **RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  2,36-2,41 (qt,  $^3\text{J} = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,27-3,32 (t,  $^3\text{J} = 7,2$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ ) ; 7,04 (s, 2H, NH) ; 7,18-7,23 (m, 4H, CH) ; 7,27 (m, 2H, CH) ; 7,35 (m, 4H, CH) ppm ;  **$^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  18,1 ( $\text{CH}_2$ ) ; 48,8 ( $\text{CH}_2$ ) ; 121,2 (CH) ; 125,7 (CH) ; 129,8 (CH) ; 136,4 (C) ppm ; **SM (IE)** : 354  $[\text{M}]^+$  ; **Analyse élémentaire** : Calculé pour ( $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ) C 50,83 %, H 5,12 %, N 7,90 %. Mesuré C 51,01 %, H 4,74 %, N 7,85 % . **Point de fusion** : 129,8-131,6° C.

20

**Exemple 5 :**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) :  $\delta$  7,58 (s, 4H, CH) ; 7,60 (s, 2H, CH) ; 7,74 (t, 1H,  $^3\text{J} = 1,7$  Hz, CH) ; 8,03 (dd,  $^4\text{J} = 1,7$  Hz,  $^3\text{J} = 7,7$  Hz, 2H, CH) ; 8,21 (t,  $^3\text{J} = 7,7$  Hz, 1H, CH) ppm ;  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) :  $\delta$  118,7 (q,  $\text{J}_{\text{CF}} = 3,9$  Hz, CH) ; 120,9 (q,  $\text{J}_{\text{CF}} = 3,5$  Hz, CH) ; 124,2 (q,  $\text{J}_{\text{CF}} = 271,6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ) ; 126,6 (C) ; 132,1 (CH) ; 132,5 (CH) ; 133,9 (q,  $\text{J}_{\text{CF}} = 33,7$  Hz, C) ; 140,6 (C) ; 142,2 (C) ppm ;  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 280 MHz) :  $\delta -63,2$  ppm ; **SM (IC) :** 678  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  ; **Analyse élémentaire :** Calculé pour  $(\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2)$  C 40,01 %, H 1,83 %, N 4,24 %. Mesuré C 40,38 %, H 1,26 %, N 4,19 % ; **Point de fusion :** 159,0-159,6° C.

10 **Exemple 6 :**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  2,00 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2,25 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ) ; 6,71 (s, 2H, NH) ; 6,84 (s, 4H, CH) ; 7,51 (t,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz, 1H, CH) ; 7,80-7,83 (q,  $^4\text{J} = 1,7$  Hz,  $^3\text{J} = 7,8$  Hz, 2H, CH) ; 8,58 (t,  $^4\text{J} = 1,7$  Hz, 1H, CH) ppm ;  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) :  $\delta$  18,7 ( $\text{CH}_3$ ) ; 20,9 ( $\text{CH}_3$ ) ; 125,8 (CH) ; 129,3 (C) ; 129,7 (CH) ; 130,0 (CH) ; 131,1 (CH) ; 137,5 (C) ; 138,1 (C) ; 142,6 (C) ppm ; **SM (IE) :** 233  $[\text{M}]^+$  ; **Analyse élémentaire :** Calculé pour  $(\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2)$  C 60,99 %, H 5,97 %, N 5,93 %. Mesuré C 60,90 %, H 5,91 %, N 5,85 %. **Point de fusion :** 197,9-199,5° C.

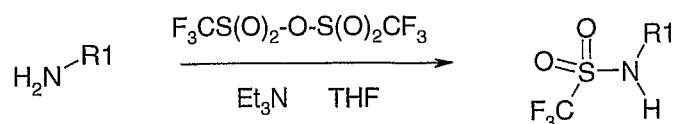
**Préparation 2 : Préparation des sulfonamides à partir de l'anhydride sulfonique (exemples 7 à 11)**

20 Une seconde famille de sulfonamide a également été synthétisée à partir des amines, par réaction avec l'anhydride trifluorométhanesulfonique.

Les catalyseurs préparés ainsi ont été caractérisés. Ils sont stables à l'air et à température ambiante.

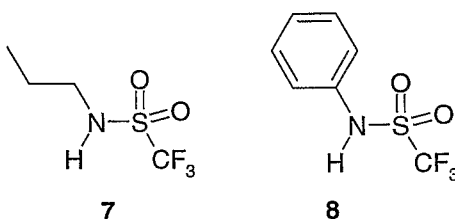
*Préparation 2a : Préparation de monosulfonamides*

25 Les monosulfonamides ont été préparés selon le mode opératoire suivant :



A un mélange d'amine (1 équivalent, 3 mol.L<sup>-1</sup>) et de triéthylamine (1,1 équivalents) dans le dichlorométhane anhydre à 0° C, est ajoutée lentement une solution d'anhydride trifluorométhanesulfonique (1,1 équivalents, 3 mol.L<sup>-1</sup>) dans le dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à 0° C, puis, après remontée à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaCl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont jointes, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées à sec. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, la phase mobile étant un gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH.

10 Les monosulfonamides suivants ont été préparés :



**Exemple 7 :**

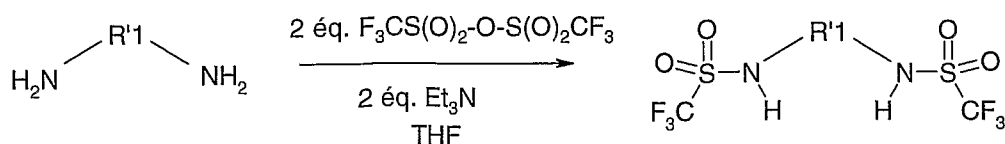
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 0,95-1,00 (t, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,58-1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,25-3,30 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4,89 (br s, 1H, NH) ppm ; <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 280 MHz) : δ -77,4 ppm ; **SM (IE)** : 191 [M]<sup>+</sup>, 162 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>.

**Exemple 8 :**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 7,19-7,28 (m, 3H, CH) ; 7,31-7,36 (m, 2H, CH) ; 6,63 (br s, 1H, NH) ppm ; <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 280 MHz) : δ -75,2 ppm ; **SM (IE)** : 225 [M]<sup>+</sup>.

**Préparation 2b : Préparation de bisulfonamides**

20 Les bisulfonamides ont été préparés selon le mode opératoire suivant :



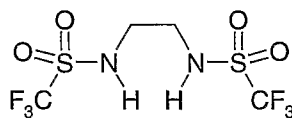
A un mélange de diamine (1 équivalent, 3 mol.L<sup>-1</sup>) et de triéthylamine (2,1 équivalents) dans le dichlorométhane anhydre à 0° C, est ajoutée lentement une solution d'anhydride trifluorométhanesulfonique (2,1 équivalents, 5 mol.L<sup>-1</sup>) dans le dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité une heure à froid, puis après remontée à

5 température ambiante, une solution saturée de NaCl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont jointes, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées à sec. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, la phase mobile étant un gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH.

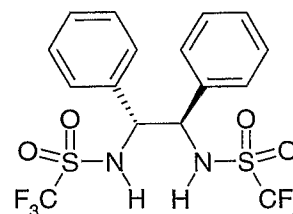
10 Les bisulfonamides suivants ont été préparés :



9



10



11

### Exemple 9 :

**RMN <sup>1</sup>H** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 300 MHz) : δ 1,37-1,41 (m, 2H, CH) ; 1,67-1,71 (m, 2H, CH) ; 1,77-1,81 (m, 2H, CH) ; 2,11-2,15 (m, 2H, CH) ; 3,34 (m, 2H, CH) ; 7,98 (br s, 2H, NH) ppm ; **<sup>13</sup>C** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 75 MHz) : δ 24,3 (CH<sub>2</sub>) ; 33,2 (CH<sub>2</sub>) ; 58,8 (CH) ; 115-128 (q, J<sub>CF</sub> = 320,5 Hz, CF<sub>3</sub>) ; **<sup>19</sup>F** ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 280 MHz) : δ -77,5 ppm ; **SM (IE)** : 378 [M]<sup>+</sup>, 245 [M-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ; **Point de fusion** : 184,5-185,5° C.

15

### Exemple 10 :

**RMN <sup>1</sup>H** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 300 MHz) : δ 2,28 (s, 4H, CH<sub>2</sub>) ; 4,00 (br s, 2H, NH) ; **<sup>13</sup>C** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 75 MHz) : δ 43,4 (CH<sub>2</sub>) ; 117-122 (q, J<sub>CF</sub> = 321,5 Hz, CF<sub>3</sub>) ; **<sup>19</sup>F** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 280 MHz) : δ -77 ppm ; **SM (IC)** : 342 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) ; **Analyse élémentaire** : Calculé pour (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) C 14,8 %, H 1,87 %, N 8,64 %. Mesuré C 14,6 %, H 1,90 %, N 8,5 % 1<sup>er</sup> essai et C 40,48 %, H 2,36 %, N 5,83 % 2<sup>ème</sup> essai. **Point de fusion** : 115-116° C.

20

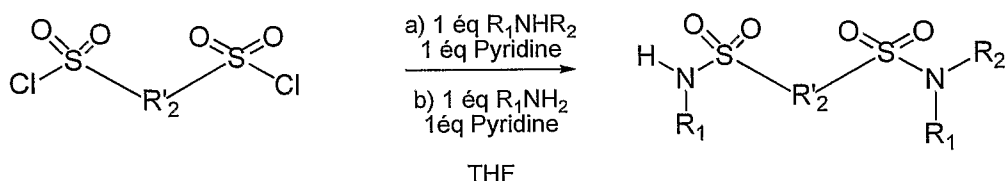
**Exemple 11 :**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  4,79 (s, 2H, CH) ; 5,87 (br s, 2H, NH) ; 6,97-7,00 (m, 4H, CH) ; 7,27 (m, 6H, CH) ppm ;  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 280 MHz) :  $\delta$ -77,3 ppm ; **SM (IE) :**  
**Analyse élémentaire :** Calculé pour ( $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ) C 40,34 %, H 2,96 %, N 5,88 %. Mesuré C 40,43 %, H 2,36 %, N 5,82 % ; **Point de fusion :** 213-215° C.

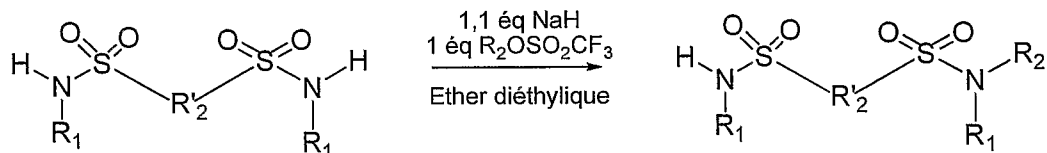
**Préparation 3 : Préparation de bisulfonamides alkylés (exemples 12 à 13)**

Les bisulfonamides alkylés ont été préparés selon le mode opératoire A ou B suivant :

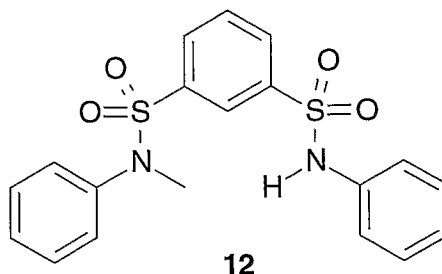
Protocole A:



Protocole B:

**Exemple 12 :**

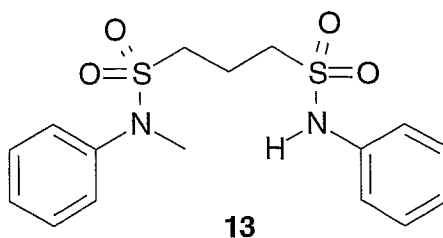
- 10 A un équivalent de pyridine (1,47 mL, 18 mmol) et un équivalent de N-méthyl aniline (1,97 mL, 18 mmol) en solution dans 50 ml de THF est introduit un équivalent de chlorure de 1,3-disulfonylbenzene (5 g, 18 mmol). Après deux heures d'agitation à température ambiante, un équivalent d'aniline (1,66 mL, 18 mmol) et un équivalent de pyridine (1,47 mL, 18 mmol) sont ajoutés. Le mélange est agité la nuit à température
- 15 ambiante. Le solvant est évaporé sous vide. Le brut obtenu est dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavé avec une solution d'HCl 0,1N puis de l'eau, séché sur sulfate de sodium, filtré et évaporé. Le solide obtenu (mélange 0,33/1/0,33 nonméthylé / monométhylé / diméthylé) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5) Le sulfonamide monométhylé **12** est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un
- 20 rendement de 50 %.



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  3,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 6,84 (br s, 1H, NH) ; 6,94-6,98 (m, 2H, CH) ; 7,06 (m, 1H, CH) ; 7,09 (m, 1H, CH) ; 7,26-7,29 (m, 6H, CH) ; 7,49 (m, 1H, CH) ; 7,56-7,60 (m, 1H, CH) ; 7,91-7,94 (m, 1H, CH) ; 8,09 (t,  $4J = 1,5$  Hz, 1H, CH) ppm ;  **$^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) :  $\delta$  38,4 ( $\text{CH}_3$ ) ; 122,1 (CH) ; 126,2 (CH) ; 126,4 (CH) ; 126,6 (CH) ; 127,9 (CH) ; 129,2 (CH) ; 129,6 (CH) ; 129,7 (CH) ; 131,2 (CH) ; 131,9 (CH) ; 135,7 (C) ; 138,0 (C) ; 140,2 (C) ; 140,7 (C) ppm ; **HRMS DCI ( $\text{CH}_4$ )** : Calculé pour 403,0786 ( $\text{M}+\text{H}^+$ -  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ), Mesuré 403,0769 (-1,7;-4,2) ; **Point de fusion** : 162,0-162,6° C.

10 **Exemple 13 :**

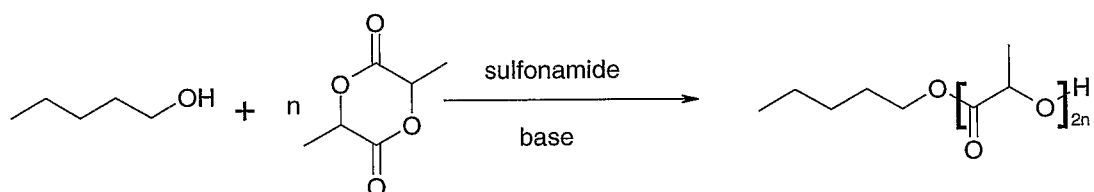
Sous atmosphère d'argon, 1,1 équivalents de NaH (206 mg, 8,6 mmol, huile enlevée par trois lavages au pentane) sont ajoutés à une solution d'un équivalent de disulfonamide 4 (2,75 g, 7,8 mmol) dans 100 mL d'éther diéthylique séché. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, un équivalent de triflate de méthyle (880  $\mu\text{L}$ , 7,8 mmol) est  
15 ajouté. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sur la nuit puis le solvant est évaporé. Le brut est redissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavé deux fois avec une solution d'HCl 1N, puis une solution saturée de sel, séché sur sulfate de sodium, filtré et reévaporé. Le solide obtenu (mélange 0,4/0,2/0,4 nonméthylé / monométhylé / diméthylé) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5). Le sulfonamide **13**  
20 est isolé sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 12 %.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  2,23 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,13 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,08 (m, 1H, CH) ; 7,13-7,16 (m, 2H, CH) ; 7,19-7,24 (m, 3H, CH) ; 7,27 (m, 4H, CH) ; 7,34 (br s, 1H, NH) ppm ;  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz) :  $\delta$  18,0 ( $\text{CH}_2$ ) ; 38,6 ( $\text{CH}_3$ ) ; 47,1 ( $\text{CH}_2$ ) ; 49,4 ( $\text{CH}_2$ ) ; 120,8 (CH) ; 125,3 (CH) ; 126,7 (CH) ; 127,7 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,7 (CH) ; 136,6 (C) ; 140,9 (C) ppm ; **HRMS DCI ( $\text{CH}_4$ )** : Calculé pour 369,0943 ( $\text{M}+\text{H}^+$ -  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ), Mesuré 369,0957 (1,4;-3,8) ; **Point de fusion** : 93,6-94,2° C.

**Préparation 4 : Utilisation des catalyseurs sulfonamides en polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide**

- 10 Les catalyseurs préparés ont été testés en polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du D,L-lactide (ou du L-lactide) en association avec différentes bases : 4-diméthylaminopyridine (DMAP), spartéine, diisopropyléthylamine (DIEA), N,N-diméthylcyclohexylamine ( $\text{Me}_2\text{NCy}$ ), N,N,N''N''-tétraméthyl-1,2-cyclohexanediamine ( $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{Cy}$ ).
- 15 Les polymères du lactide ont été préparés selon le mode opératoire suivant :



- Pour toutes les polymérisations, dans un ballon schlenk sous argon, le lactide, le catalyseur et la base sont dissous dans un solvant anhydre (tel que le dichlorométhane, le toluène ou le tétrahydrofurane). Le pentanol est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante. La conversion du lactide en polymère est suivie par prélèvements réguliers d'un échantillon de solution qui est concentré, redissous dans du  $\text{CDCl}_3$ , et contrôlé par RMN  $^1\text{H}$ .

**Exemple 14 :**

- Dans un ballon schlenk sous argon, le lactide (500 mg, 10 éq, 3,47 mmol), le catalyseur de l'exemple 3 (134 mg, 1 éq, 0,347 mmol) et la DMAP (42 mg, 1 éq, 0,347 mmol) sont dissous dans 3,5 mL de dichlorométhane anhydre. Le pentanol (38  $\mu\text{L}$ , 1 éq,

0,347 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à 26° C. La conversion du lactide en polymère est suivie par prélèvements réguliers d'un aliquote de solution qui est concentré, redissous dans du CDCl<sub>3</sub>, et contrôlé par RMN <sup>1</sup>H.

A conversion complète Mn = 1983 Mw = 2217 Ip = 1,12

- 5 Diverses synthèses de polymères courts ont permis de mettre en évidence la diversité des couples sulfonamide / base pouvant être utilisés, toutes conditions expérimentales égales par ailleurs (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; rapport molaire 5/1/1/1 de Lactide / Pentanol / Sulfonamide / Amine tertiaire).

<u>Exemple</u>	Sulfonamide	Base	Temps	Conversion
<u>15</u>	3	DMAP	5 h	97 %
<u>16</u>	3	Me <sub>2</sub> NCy	5 h	77 %
<u>17</u>	3	spartéine	5 h	73 %
<u>18</u>	7	DIEA	5 h 15	84 %
<u>19</u>	7	spartéine	5 h 15	91 %
<u>20</u>	7	DMAP	5 h	94 %
<u>21</u>	7	(Me <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> Cy	8 h	80 %
<u>22</u>	9 (R, R)	Me <sub>2</sub> NCy	5 h	98 %
<u>23</u>	10	Me <sub>2</sub> NCy	6 h	95 %
<u>24</u>	11	Me <sub>2</sub> NCy	72 h	64 %
<u>25</u>	5	DMAP	6 h	84 %
<u>26</u>	6	DMAP	5 h 15	76 %

- Des polymères de longueurs de chaînes différentes peuvent être synthétisés de manière contrôlée quel que soit le catalyseur utilisé.
- 10

Des oligomères (rapports molaires 5/1/1/1 de Lactide/Pentanol/Sulfonamide/DMAP ou 10/1/1/1 dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) peuvent ainsi être obtenus de manière rapide et contrôlée.

<u>Exemple</u>	M/I	Catalyseur	Temps	Conversion	DP <sub>RMN</sub>
<u>27</u>	5	3	3 h	93 %	4,8
<u>28</u>	10	1	24 h	93 %	9,9
<u>29</u>	10	2	40 h	93 %	9,1
<u>30</u>	10	3	8 h	88 %	8,7
<u>31</u>	10	4	8 h	92 %	8,8
<u>32</u>	10	12	8h	67%	5,8
<u>33</u>	10	13	7h30	55%	5,2

M/I désigne le rapport molaire initial monomère/amorceur utilisé dans la polymérisation.

Le DP<sub>RMN</sub> est le degré de polymérisation du polymère formé. Il est déterminé par intégration des signaux appropriés sur les spectres RMN <sup>1</sup>H.

- 5 Il est également possible de synthétiser des polymères de tailles plus importantes. Les rapports utilisés sont alors de 50/1/10/10 (Lactide/Pentanol/Sulfonamide/DMAP) ou de 100/1/10/10. Il est important de noter les indices de polydispersité reproductibles des polymères obtenus :

<u>Exemple</u>	M/I	Catalyseur	Temps	Conversion	Mn	Mw	Ip
<u>34</u>	10**	3	8 h	88 %	1765	2067	1,17
<u>35</u>	50**	3	24 h	90 %	7949	8413	1,06
<u>36</u>	50**	5	24 h	70 %	5296	5729	1,08
<u>37</u>	100*	3	87 h 30	94 %	14830	16087	1,08
<u>38</u>	100**	6	87 h 30	71 %	9540	10116	1,06

\* L-lactide

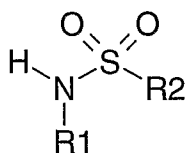
\*\* D,L-lactide

Les polymères synthétisés ont des masses correspondant au rapport monomère / amorceur utilisé, montrant un bon contrôle de la polymérisation. Les temps de réaction varient de 8 heures à trois jours, selon le catalyseur utilisé et le degré de polymérisation (DP) visé.

- 5 Les résultats expérimentaux ci-dessus montrent que les catalyseurs sulfonamides permettent la polymérisation du lactide. Par ailleurs les indices de polydispersité proches de 1 obtenus montrent que ces catalyseurs défavorisent les transestérifications.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un sulfonamide en association avec une base comme système catalytique de (co)polymérisation de lactones par ouverture de cycle.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la (co)polymérisation de dilactones.
- 5 3. Utilisation selon la revendication 1 pour la copolymérisation du lactide et/ou du glycolide.
4. Utilisation selon la revendication 3 pour la polymérisation du lactide.
5. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite base est une amine tertiaire.
- 10 6. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que ladite base est une amine tertiaire choisie parmi :
  - diisopropyléthylamine ;
  - spartéine ;
  - N,N-diméthylcyclohexylamine ;
  - 15 - N,N,N''N''-tétraméthyl-1,2-cyclohexanediamine ; et
  - 4-diméthylaminopyridine.
7. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que ledit sulfonamide est un monosulfonamide.
8. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que ledit sulfonamide est un monosulfonamide de formule générale **(I)** :
- 20



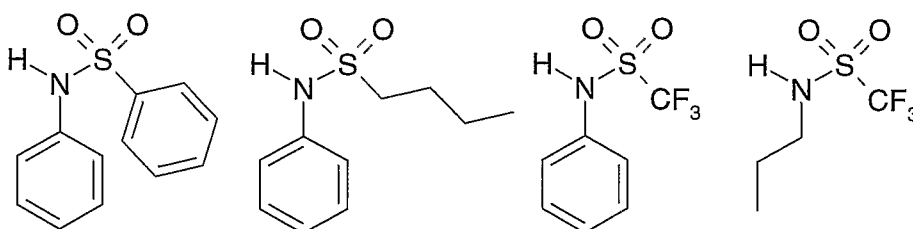
**(I)**

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R1 et R2 représentent indépendamment un radical alkyle, haloalkyle ou aryle éventuellement substitué.

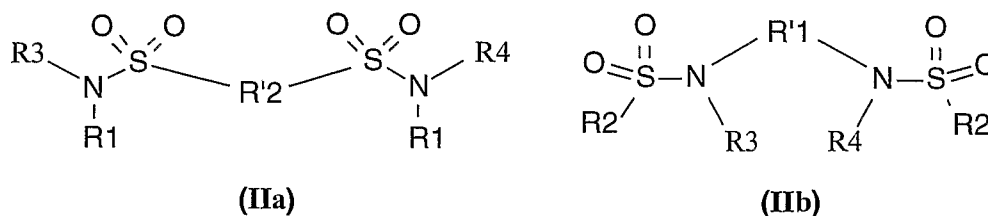
5 9. Utilisation selon la revendication 8 caractérisée en ce que R1 et R2 représentent indépendamment un radical phényle, alkyle ou haloalkyle.

10. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisées en ce que le sulfonamide est un composé choisi parmi :



10 11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisée en ce que ledit sulfonamide est un bisulfonamide.

12. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que le sulfonamide est un bisulfonamide de formule générale (IIa) ou (IIb)



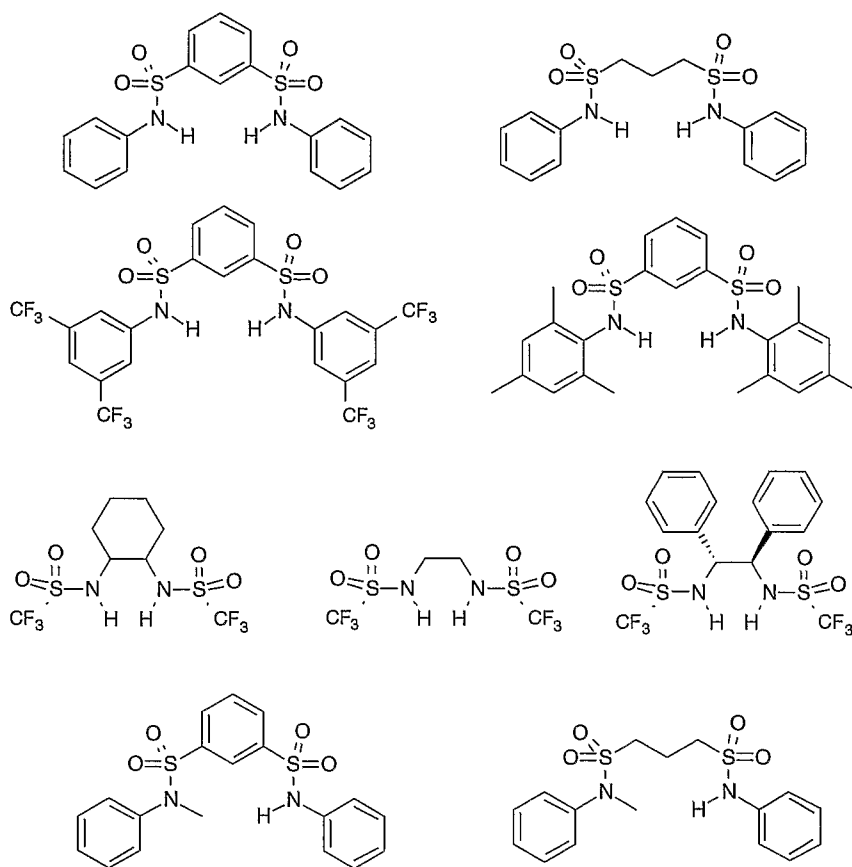
15 sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R1 et R2 représentent un radical alkyle, haloalkyle ou aryle éventuellement substitué ;

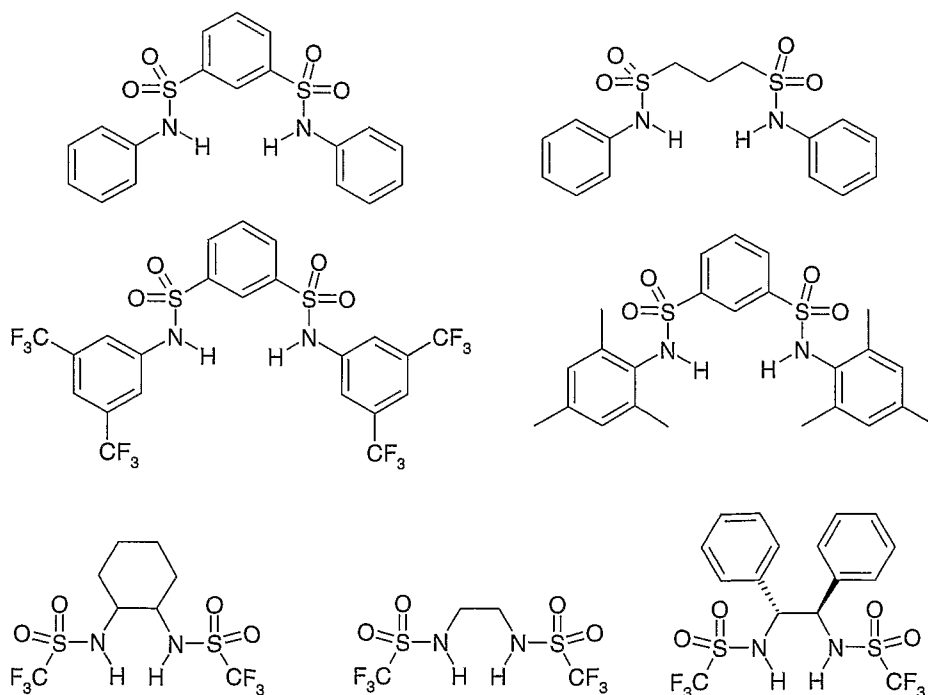
R'1 et R'2 représentent un radical arylène, alkylène ou cycloalkylène, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

R3 et R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

13. Utilisation selon la revendication 12 caractérisée en ce que R3 et R4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.
14. Utilisation selon l'une des revendications 12 ou 13 caractérisée en ce que R3 et R4  
5 représentent un atome d'hydrogène.
15. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 14 caractérisée en ce que R1 et R2 représentent un radical phényle éventuellement substitué, alkyle ou haloalkyle ; R'1 représente un radical cycloalkylène, alkylène éventuellement substitué par un radical phényle ; R'2 représente un radical alkylène ou phénylène.
- 10 16. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 15 caractérisée en ce que R1 et R2 représentent un radical alkyle, trifluorométhyle ou phényle éventuellement substitué par méthyle ou trifluorométhyle.
17. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 13 caractérisée en ce que le sulfonamide est un composé choisi parmi :

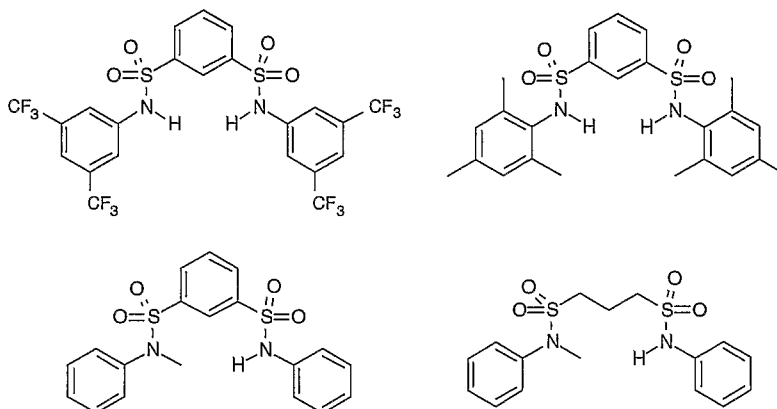


18. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 17 caractérisée en ce que le sulfonamide est un composé choisi parmi :



19. Utilisation selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que la base est la 4-diméthylaminopyridine.

20. Composés de structure :



- 5    21. Procédé de (co)polymérisation par ouverture de cycle caractérisé en ce qu'il fait intervenir l'utilisation d'un sulfonamide en association avec une base comme catalyseur, selon l'une des revendications 1 à 19.
- 10    22. Procédé selon la revendication 21 caractérisé en ce qu'il utilise un solvant de (co)polymérisation, à une température comprise entre 0° C et 250° C, pendant une durée comprise entre quelques minutes et 300 heures.
- 15    23. Procédé selon la revendication 22 caractérisé en ce qu'il utilise un solvant de (co)polymérisation, à une température comprise entre la température ambiante et 150° C, pendant une durée comprise entre une heure et soixante-douze heures.
- 15    24. Procédé selon la revendication 22, caractérisé en ce qu'il fait intervenir le lactide et / ou le glycolide en tant que monomère.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2009/000503

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C08G63/08 C08G63/87 C08G63/82

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EAGLE C.T., KAVALLIERATOS K., BRYAN J.C.: "Nonpreorganized neutral acyclic anion receptors: Structural investigations of N,N'-diphenyl-1,3-benzenedisulfonamide and N,N'-bis(4-t-butylphenyl)-1,3-benzenedisul- fonamide" JOURNAL OF CHEMICAL CRYSTALLOGRAPHY, vol. 32, no. 7, 2002, pages 165-170, XP002504641	1-24
A	US 3 655 631 A (FRASER JAMES R ET AL) 11 April 1972 (1972-04-11) compounds 1,2	1-24
A	WO 2004/052980 A (JOHNSON MATTHEY PLC [GB]; PARTRIDGE MARTIN GRAHAM [GB]; DAVIDSON MATTH) 24 June 2004 (2004-06-24) the whole document	1-24

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2009

Date of mailing of the international search report

30/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lohner, Pierre

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/000503

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 3655631	A	11-04-1972	DE	1958211 A1	27-08-1970
			GB	1257638 A	22-12-1971
WO 2004052980	A	24-06-2004	AU	2003295104 A1	30-06-2004
			EP	1569996 A1	07-09-2005
			US	2006247124 A1	02-11-2006

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/000503

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
 INV. C08G63/08 C08G63/87 C08G63/82

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
 C08G

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EAGLE C.T., KAVALLIERATOS K., BRYAN J.C.: "Nonpreorganized neutral acyclic anion receptors: Structural investigations of N,N'-diphenyl-1,3-benzenedisulfonamide and N,N'-bis(4-t-butylphenyl)-1,3-benzenedisulfonamide" JOURNAL OF CHEMICAL CRYSTALLOGRAPHY, vol. 32, no. 7, 2002, pages 165-170, XP002504641	1-24
A	US 3 655 631 A (FRASER JAMES R ET AL) 11 avril 1972 (1972-04-11) composés 1,2	1-24
A	WO 2004/052980 A (JOHNSON MATTHEY PLC [GB]; PARTRIDGE MARTIN GRAHAM [GB]; DAVIDSON MATTH) 24 juin 2004 (2004-06-24) le document en entier	1-24

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 octobre 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/10/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lohner, Pierre

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/FR2009/000503

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 3655631	A	11-04-1972	DE	1958211 A1		27-08-1970
			GB	1257638 A		22-12-1971
WO 2004052980	A	24-06-2004	AU	2003295104 A1		30-06-2004
			EP	1569996 A1		07-09-2005
			US	2006247124 A1		02-11-2006