

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 190**

51 Int. Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/87 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2009 E 09745908 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2274360**

54 Título: **Nuevos sistemas catalíticos para la (co)polimerización de lactonas por apertura de ciclo**

30 Prioridad:

30.04.2008 FR 0802437

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.12.2013

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt , FR**

72 Inventor/es:

**BOURISSOU, DIDIER;
MARTIN-VACA, BLANCA;
ALBA, AURÉLIE;
CHERIF-CHEIKH, ROLAND y
DE SOUSA DELGADO, ANNE-PAULA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 432 190 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos sistemas catalíticos para la (co)polimerización de lactonas por apertura de ciclo

La presente invención se refiere a la utilización de un sistema que consta de una base y una sulfonamida, como catalizador para la (co)polimerización de lactonas por apertura de ciclo. La presente invención también se refiere a nuevas sulfonamidas y a un nuevo proceso de (co)polimerización de lactonas por apertura de ciclo, que comprende la utilización de sulfonamidas en asociación con una base como sistema catalítico.

En la actualidad, se presta cada vez más atención a los polímeros sintéticos para la elaboración de órganos artificiales y la formulación de medicamentos [Chem. Eng. News 2001, 79 (6), 30] . Los polímeros en cuestión deben cumplir una serie de criterios y, en particular, deben ser biocompatibles. La biodegradabilidad es una ventaja añadida si el polímero debe eliminarse después de un período adecuado de implantación en un organismo. En este sentido, los copolímeros basados en ácido láctico y glicólico (PLGA) son de gran interés porque son sensibles a la hidrólisis y se degradan *in vivo* con liberación de subproductos no tóxicos. El ámbito de aplicación de PLGA es muy amplio (Adv. Mater. 1996, 8, 305 y Chemosphere 2001, 43, 49) . En el campo quirúrgico se utilizan para la síntesis de hilos multihebra, suturas, implantes, prótesis ... En farmacología permiten la encapsulación, la transferencia y la liberación controlada de principios activos .

Para todas estas aplicaciones, el factor clave es la velocidad de degradación de los PLGA, que, por supuesto, depende de su estructura (longitud de la cadena, dispersidad, proporción, estereoquímica y secuencia de monómeros...). En los últimos años, se han dedicado muchos trabajos al desarrollo de catalizadores y/o iniciadores de (co)polimerización, es decir, de polimerización o copolimerización, del láctido y /o el glicólido, lo que permite preparar los PLGA de estructura controlada.

La utilización de los sistemas metálicos conduce lo más frecuentemente a una contaminación de los copolímeros obtenidos por la presencia de sales metálicas, lo que a veces constituye una limitación importante dependiendo de las aplicaciones previstas. El desarrollo de sistemas no metálicos que permiten la (co)polimerización controlada del láctido y/o del glicólido constituye, por lo tanto, un importante desafío. La presente invención se inscribe en este marco.

Por tanto, la solicitante propone la utilización de un sistema catalítico simple, constituido por un catalizador y un aditivo de (co)polimerización, y que permite controlar, no sólo la longitud de la cadena, sino también la naturaleza de los extremos de la cadena de los (co)polímeros preparados.

Por consiguiente, la presente invención tiene como objetivo la utilización de una sulfonamida en asociación con una base, como sistema catalítico de (co) polimerización de lactonas por apertura del ciclo.

La expresión (co)polimerización significa polimerización o copolimerización. Este término incluye La expresión (co)oligomerización, que significa oligomerización o cooligomerización con grados de polimerización (DP) inferiores a 30. Así, por ejemplo, la (co)polimerización del láctido y del glicólido cubre, no sólo la polimerización del láctido, la polimerización del glicólido, sino también la copolimerización del láctido y el glicólido. La expresión (co)polímero significa polímero o copolímero. Este término incluye La expresión (co)oligómero, que significa oligómero o cooligómero con grados de polimerización (DP) inferiores a 30. Así, por ejemplo, un (co)polímero del láctido y del glicólido cubre, no sólo un polímero del láctido y un polímero del glicólido, sino también un copolímero del láctido y del glicólido.

De acuerdo con la presente invención, La expresión sulfonamida representa una molécula que contiene al menos una función $-SO_2-NH-$, tal como una monosulfonamida o una bisulfonamida. La expresión monosulfonamida representa una molécula que contiene una función $-SO_2-NH-$ y La expresión bisulfonamida representa una molécula que contiene dos funciones $-SO_2-NH-$.

La invención tiene, más particularmente, por objeto la utilización de una sulfonamida, tal y como se ha definido anteriormente, para la (co)polimerización de dilactonas.

La invención también tiene por objeto la utilización de una sulfonamida, tal y como se ha definido anteriormente, para la copolimerización del láctido y/o glicólido y, preferentemente, para la polimerización del láctido.

De acuerdo con la presente invención, la base utilizada es preferentemente una amina terciaria y, más particularmente, una amina terciaria seleccionada entre:

- diisopropiletilamina;

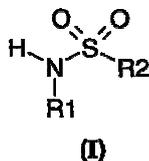
50 - esparteína;

- N, N-dimetilciclohexilamina;

- N, N, N ", N"-tetrametil-1,2-ciclohexanodiamina y

- 4-dimetilaminopiridina.

Según una variante de la invención, la sulfonamida utilizada es una monosulfonamida y, de preferencia, una monosulfonamida de fórmula general (I):



5 en forma racémica, de enantiómero o cualquier combinación de estas formas, en la que:

R1 y R2 representan independientemente un radical alquilo, haloalquilo o arilo opcionalmente sustituido.

Para los propósitos de la presente invención, los radicales arilo pueden ser de tipo mono o policíclicos aromáticos. Los radicales arilos monocíclicos pueden seleccionarse a partir de los radicales fenilos, toliilos, xililos, mesitilos, cumenilos y, de preferencia, fenilos. Los radicales arilos policíclicos pueden seleccionarse a partir de los radicales naftilos, antrilos, fenantrilos, fluorenilos. Pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o varios radicales tales como alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, halo, ciano, nitro, arilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilcarboniloxi.

La expresión halo significa flúor, cloro, bromo o yodo y de preferencia flúor.

15 La expresión alquilo representa un radical alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. Esta expresión abarca los radicales alquilo, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono lineales o ramificados y en particular los radicales alquilo, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, y de preferencia metilo. La expresión también abarca radicales que comprenden más de 6 átomos de carbono, como los radicales heptilos y octilos.

20 La expresión haloalquilo representa un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o varios grupos halo idénticos o diferentes, como se ha definido anteriormente, como por ejemplo trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, y de preferencia trifluorometilo.

25 La expresión ariloxi se refiere a los radicales en los que el grupo arilo es tal y como se ha definido anteriormente, como por ejemplo los radicales feniloxi, toliiloxi, naftiloxi, antriloxi y fenantriloxi. La expresión ariloxicarbonilo se refiere preferentemente a los radicales en los que el grupo ariloxi es tal como se ha definido anteriormente, como por ejemplo feniloxi-carbonilo, toliiloxicarbonilo. Arilcarboniloxi se refiere de preferencia a los radicales en los que el radical arilo es tal como se ha definido anteriormente, como por ejemplo, fenilcarboniloxi, toliilcarboniloxi o naftilcarboniloxi.

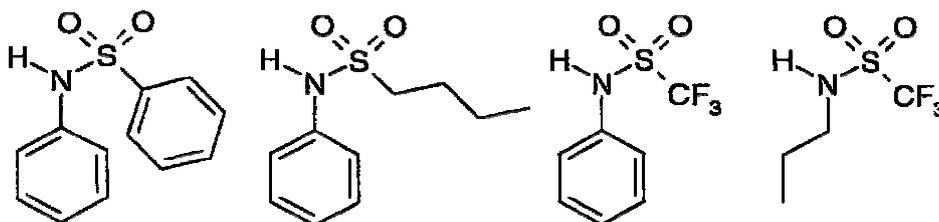
El término alcoxi se refiere a radicales en los que el radical alquilo es un radical de 1 a 8 átomos de carbono, como se ha definido anteriormente, como por ejemplo los radicales metoxi, etoxi, propiloxi o isopropiloxi, pero también butoxi lineal, secundario o terciario, pentiloxi.

30 El término alcóxicarbonilo se refiere de preferencia a los radicales del tipo alquilo-OC(O)- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente, como por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

El término alquilcarboniloxi designa preferentemente los radicales del tipo alquilo-C(O)-O- en los que el radical alquilo es como se ha definido anteriormente, como por ejemplo metilcarboniloxi, etilcarboniloxi.

35 La invención también tiene por objeto, preferentemente, la utilización de una monosulfonamida de fórmula general (I), en la que R1 y R2 representan independientemente fenilo, alquilo o haloalquilo.

La invención tiene más particularmente por objeto la utilización de una sulfonamida tal como se ha definido anteriormente, seleccionada a partir de:



en forma racémica o enantiomérica o cualquier combinación de estas formas, en la que:

40 R1 y R2 representan un radical alquilo, haloalquilo o arilo opcionalmente sustituido;

R'1 y R'2 representan un radical arileno, alquileno, cicloalquileno, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R3 y R4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, preferentemente R3 y R4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical metilo y muy preferentemente R3 y R4 representan un átomo de hidrógeno.

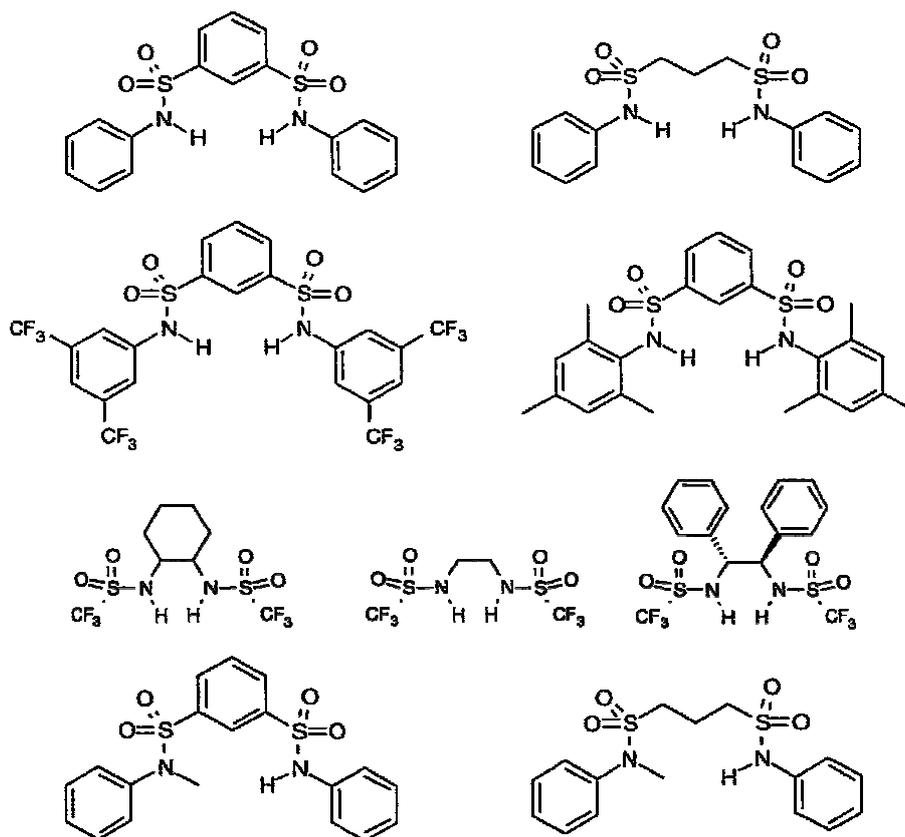
5

Para los fines de esta invención, La expresión arileno significa un grupo arilo divalente, siendo el grupo arilo tal se ha definido anteriormente, el término alquileno representa un grupo alquilo divalente, siendo el grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, y el término cicloalquileno se refiere un grupo cicloalquilo divalente, siendo el grupo cicloalquilo tal como se define a continuación.

- 10 Los radicales cicloalquilos se eligen entre el grupo de los radicales cicloalquilos monocíclicos saturados o insaturados. Los radicales cicloalquilos monocíclicos saturados pueden elegirse entre los radicales que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, tales como los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los radicales cicloalquilos insaturados pueden seleccionarse entre los radicales ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno.
- 15 Muy preferentemente, R1 y R2 representan un radical fenilo opcionalmente sustituido, alquilo o haloalquilo; R'1 representa un radical cicloalquileno, alquileno opcionalmente sustituido con un radical fenilo; R'2 representa un radical alquileno o fenileno.

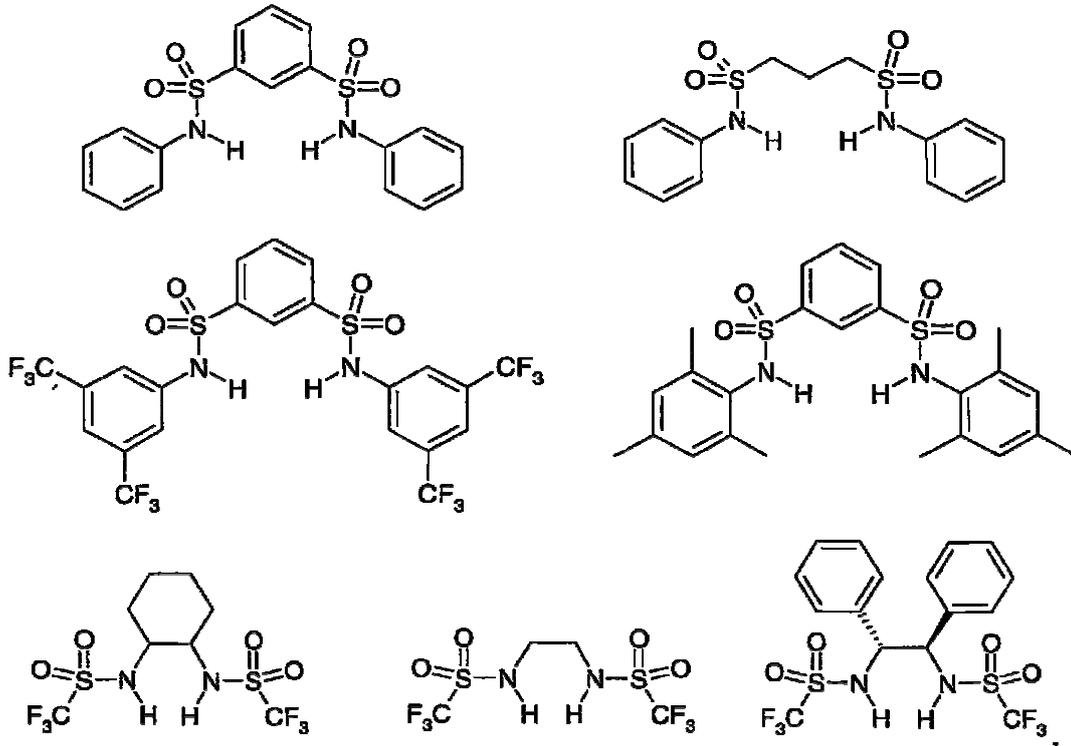
Más particularmente, R1 y R2 representan un grupo alquilo, trifluorometilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con metilo o trifluorometilo.

- 20 La invención se refiere más particularmente a la utilización de una sulfonamida seleccionada entre:



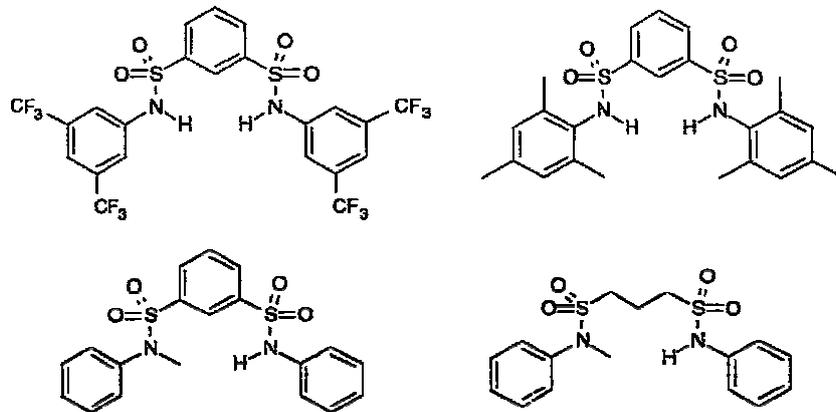
25

y aún más particularmente seleccionada entre:

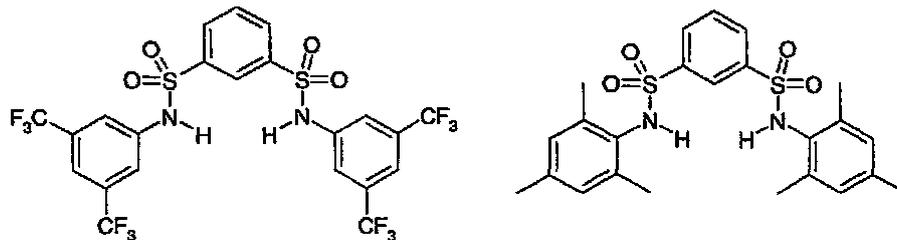


5 De manera muy preferente, la base utilizada para la presente invención es 4-dimetilaminopiridina.

La invención tiene igualmente por objeto los siguientes compuestos:



10 como sulfonamidas como se definen anteriormente, y más preferentemente, la invención tiene igualmente por objeto los siguientes compuestos:



La invención tiene más particularmente por objeto a un procedimiento para la (co)polimerización por apertura ciclo, caracterizado por que implica la utilización de una sulfonamida en asociación con una base como catalizador, como se ha definido anteriormente .

Preferentemente, el procedimiento utiliza un disolvente para la (co)polimerización, a una temperatura de entre 0°C y 250°C (más preferentemente entre la temperatura ambiente y 150° C), durante un periodo comprendido entre unos pocos minutos y 300 horas (más preferentemente entre una y setenta y dos horas). La temperatura se selecciona dependiendo del disolvente, de modo que esté en la gama anterior y, como máximo, la temperatura de ebullición del disolvente, si esta temperatura es inferior a 250°C.

Más preferentemente, este procedimiento implica el láctido y/o glicólido como monómero .

La presente invención tiene muchas ventajas, en particular :

- Los sistemas catalíticos están fácilmente disponibles y son baratos;
- Las sulfonamidas se sintetizan de manera sencilla y con buenos rendimientos;
- 10 - Las sulfonamidas tienen diversas estructuras, lo que permite considerar numerosos sistemas catalíticos diferentes;
- Las sulfonamidas tienen estructuras estables en el aire a temperatura ambiente;
- La distribución de la masa de los polímeros es muy estrecha; los índices de polidispersidad obtenidos gracias a la presente invención se encuentran, en efecto, comprendidos entre 1,05 y 1,20;
- 15 - La (co)polimerización por apertura de ciclo catalizada por las sulfonamidas es reproducible;
- La (co)polimerización por apertura de ciclo catalizada por las sulfonamidas puede llevarse a cabo en diversos disolventes, tales como diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano.;

La invención se refiere, por último, a polímeros o copolímeros del láctido y / o glicólido obtenidos o susceptibles de obtenerse por la aplicación de un procedimiento como se describe anteriormente.

20 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta solicitud tienen el mismo significado que el que comúnmente entiende un especialista ordinario en el campo al que pertenece la invención.

Todos los catalizadores preparados contienen una o dos funciones -SO₂NH-: por lo tanto, se habla respectivamente de monosulfonamida y bisulfonamida.

25 La siguiente parte experimental se presenta para ilustrar los procedimientos anteriores y no debe considerarse, de ninguna manera, que limita el alcance de la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

Los productos se han caracterizado según los métodos clásicos conocidos por los expertos en la técnica tal y como se describe a continuación.

30 Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C y ¹⁹F se realizan en espectrómetros Bruker Avance 300. Los desplazamientos se cuentan positivamente hacia campos fuertes y se expresan en ppm. Las referencias son tetrametilsilano para ¹H y ¹³C, y el ácido trifluoroacético para el ¹⁹F. Para describir las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: s (singlete), br s (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), qt (quintete), dd (doblete desdoblado), m (multiplete).

35 Los puntos de fusión se midieron en una cámara digital electrotérmica.

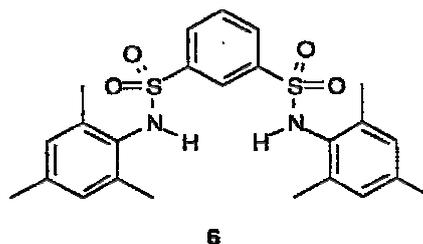
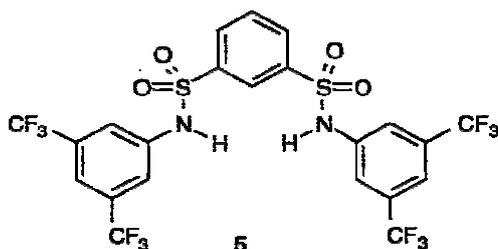
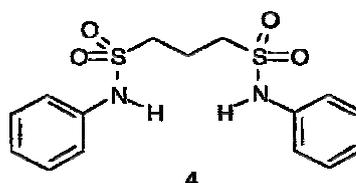
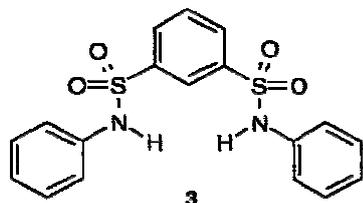
Los espectros de masas se llevaron a cabo utilizando los métodos de ionización química (IQ) o de impacto electrónico (IE) en los espectrómetros Thermo TSQ 700, Applied Biosystems API-365 o Applied Biosystems QTrap. Los análisis a alta resolución (HRMS) se realizaron en un instrumento Micromass Waters LCT.

40 Los pesos moleculares medios en número (Mn) y en masa de los polímeros (Mw), así como los índices de polidispersidad (Ip) se determinaron por cromatografía de exclusión estérica en una cadena HPLC Waters 712 (en el THF, 1 mL / min, T = 35 ° C, columna Styragel HR1 o Styragel HR4E, calibración con patrones de poliestireno).

Preparación 1: Preparación de sulfonamidas a partir cloruro de sulfonilo (ejemplos 1-6)

Se obtiene una primera familia a partir de una cadena principal, que contiene una o dos funciones de cloruro de sulfonilo, en la que se injerta la amina seleccionada. Estos catalizadores, estables en el aire y a temperatura ambiente, se han caracterizado completamente (¹H RMN, ¹³C, SM, análisis elemental, punto de fusión).

Se han preparado así las siguientes bisulfonamidas



5 Ejemplo 3:

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) : δ 6,97-7,21 (m, 10H, GH) ; 7,55 (t, ³J = 7,8 Hz, 1H, CH) ; 7,86 (dd, 2H, ⁴J = 1,5 Hz y ³J = 7,8 Hz, 2H, CH) ; 8,16 (t, ⁴J = 1,5 Hz, 1H, CH) ppm ; **¹³C** (CD₃OD, 75 MHz) : δ 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 [M]⁺; **Análisis elemental:** *Calculado para (C₁₈H₁₄N₂O₄S₂)* C 55,65 %, H 5,15 %, N 7,21 %. *Medido* C 56,13 %, H 3,82 %, N 7,21 % ; **Punto de fusión:** 157°C.

Ejemplo 4:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 2,36-2,41 (qt, ³J = 7,2 Hz, 2H, CH₂) ; 3,27-3,32 (t, ³J = 7,2 Hz, 4H, CH₂) ; 7,04 (s, 2H, NH) ; 7,18-7,23 (m, 4H, CH) ; 7,27 (m, 2H, CH) ; 7,35 (m, 4H, CH) ppm ; **¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ 18,1 (CH₂) ; 48,8 (CH₂) ; 121,2 (CH) ; 125,7 (CH) ; 129,8 (CH) ; 136,4 (C) ppm ; **SM (IE)** : 354 [M]⁺; **Análisis elemental :** *Calculado para (C₁₅H₁₈N₂O₄S₂)* C 50,83 %, H 5,12 %, N 7,90 %. *Medido* C 51,01 %, H 4,74 %, N 7,85 %. **Punto de fusión:** 129,8-131,6° C.

Ejemplo 5:

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz) : δ 7,58 (s, 4H, CH) ; 7,60 (s, 2H, CH) ; 7,74 (t, 1H, ³J = 1,7 Hz, CH) ; 8,03 (dd, ⁴J = 1,7 Hz, ³J = 7,7 Hz, 2H, CH) ; 8,21 (t, ³J = 7,7 Hz, 1H, CH) ppm ; **¹³C** (CD₃OD, 75 MHz) : δ 118,7 (q, J_{CF} = 3,9 Hz, CH) ; 120,9 (q, J_{CF} = 3,5 Hz, CH) ; 124,2 (q, J_{CF} = 271,6 Hz, CF₃) ; 126,6 (C) ; 132,1 (CH) ; 132,5 (CH) ; 133,9 (q, J_{CF} = 33,7 Hz, C) ; 140,6 (C) ; 142,2 (C) ppm ; **¹⁹F** (CD₃OD, 280 MHz) : δ -63,2 ppm ; **SM (IC)** : 678 [M+NH₄]⁺ ; **Análisis elemental :** *Calculado para (C₂₂H₁₂F₁₂N₂O₄S₂)* C 40,01 %, H 1,83 %, N 4,24 %. *Medido* C 40,38 %, H 1,26 %, N 4,19 % ; **Punto de fusión :** 159,0-159,6°C.

Ejemplo 6:

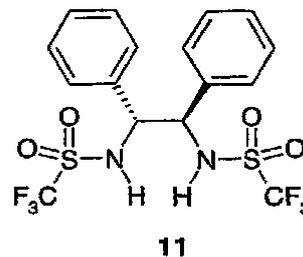
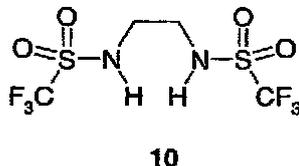
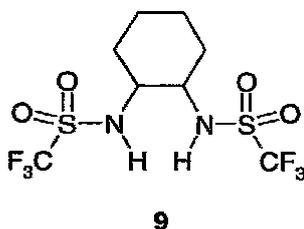
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 2,00 (s, 12H, CH₃) ; 2,25 (s, 6H, CH₃) ; 6,71 (s, 2H, NH) ; 6,84 (s, 4H, CH) ; 7,51 (t, ³J = 7,8 Hz, 1H, CH) ; 7,80-7,83 (q, ⁴J = 1,7 Hz, ³J = 7,8 Hz, 2H, CH) ; 8,58 (t, ⁴J = 1,7 Hz, 1H, CH) ppm ; **¹³C** (CDCl₃, 75 MHz) : δ 18,7 (CH₃) ; 20,9 (CH₃) ; 125,8 (CH) ; 129,3 (C) ; 129,7 (CH) ; 130,0 (CH) ; 131,1 (CH) ; 137,5 (C) ; 138,1 (C) ; 142,6 (C) ppm ; **SM (IE)** : 233 [M]⁺; **Análisis elemental:** *Calculado para (C₂₄H₂₈N₂O₄S₂)* C 60,99 %, H 5,97%, N 5,93 %. *Medido* C 60,90 %, H 5,91 %, N 5,85 %. **Punto de fusión:** 197,9-199,5°C.

30 Preparación 2: Preparación de sulfonamidas a partir de anhídrido sulfónico (ejemplos 7-11)

También se sintetizó una segunda familia de sulfonamida también se a partir de aminas por reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico.

Los catalizadores así preparados se caracterizaron. Son estables en aire y a temperatura ambiente.

Se prepararon las siguientes bisulfonamidas:



Ejemplo 9:

RMN ¹H ((CD₃)₂CO), 300 MHz) : δ 1,37-1,41 (m, 2H, CH); 1,67-1,71 (m, 2H, CH); 1,77-1,81 (m, 2H, CH) ;
 5 2,11-2,15 (m, 2H, CH) ; 3,34 (m, 2H, CH) ; 7,98 (br s, 2H, NH) ppm ; **¹³C** ((CD₃)₂CO), 75 MHz) : δ 24,3 (CH₂); 33,2 (CH₂); 58,8 (CH); 115-128 (q, J_{CF} = 320,5 Hz, CF₃) ; **¹⁹F** ((CD₃)₂CO), 280 MHz): δ -77,5 ppm; **SM (IE)** : 378 [M]⁺, 245 FM-SO₂CF₃⁺; **Punto de fusión** : 184,5-185,5° C.

Ejemplo 10:

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz) : δ 2,28 (s, 4H, CH₂) ; 4,00 (br s, 2H, NH) ; **¹³C** (C₆D₆, 75 MHz) : δ 43,4 (CH₂);
 10 117-122 (q, J_{CF} = 321,5 Hz, CF₃) ; **¹⁹F** (C₆D₆, 280 MHz) : δ-77 ppm ; **SM (IC)** : 342⁺ (M + NH₄⁺) ; **Análisis elemental**: *Calculado para (C₄H₆F₆N₂O₄S₂)* C 14,8 %, H 1,87 %, N 8,64 %. *Medido* C 14,6 %, H 1,90 %, N 8,5 % 1er ensayo y C 40,48%, H 2,36 %, N 5,83 % 2ª ensayo. **Punto de fusión**: 115-116° C.

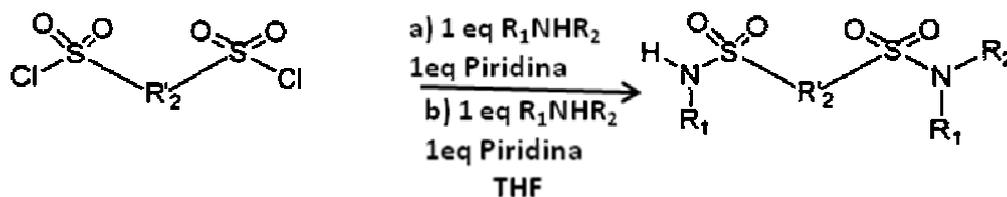
Ejemplo 11:

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 4,79 (s, 2H, CH) ; 5,87 (br s, 2H, NH) ; 6,97-7,00 (m, 4H, CH) ; 7,27 (m, 6H,
 15 CH) ppm ; **¹⁹F** (CDCl₃, 280 MHz) : δ-77,3 ppm ; **SM (IE)** : ; **Análisis elemental** *Calculado para (C₁₆H₁₄F₆N₂O₄S₂)* C 40,34 %, H 2,96 %, N 5,88 %. *Medido* C 40,43 %, H 2,36 %, N 5,82 % ; . **Punto de fusión**: 213-215° C.

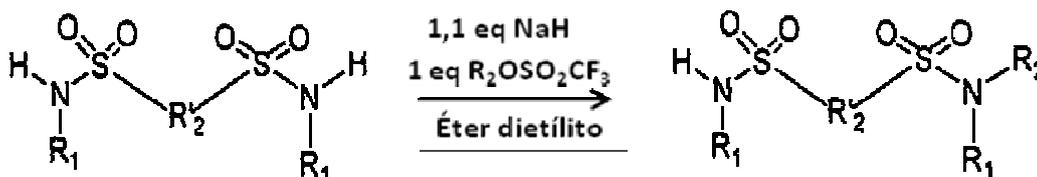
Preparación 3: Preparación de bisulfonamidas alquiladas (Ejemplos 12 a 13)

Las bisulfonamidas alquiladas se prepararon de acuerdo con el modo de operación A o B siguiente:

20 Protocolo A:



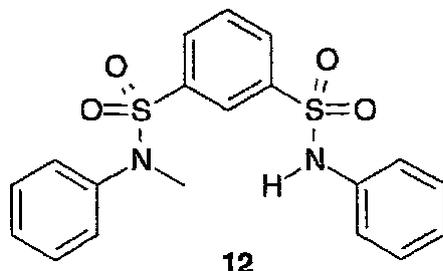
Protocolo B:



Ejemplo 12 :

25 En un equivalente de piridina (1,47 mL, 18 mmol) y un equivalente de N-metil anilina (1,97 mL, 18 mmol) disuelto en 50 ml de THF se introduce un equivalente de cloruro de 1,3 disulfonilbenceno (5 g, 18 mmol). Después de dos horas

de agitación a temperatura ambiente se añade un equivalente de anilina (1,66 mL, 18 mmol) y un equivalente de piridina (1,47 mL, 18 mmol). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora al vacío. El producto en bruto obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con una disolución de HCl 0,1 N, luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. El sólido obtenido (mezcla 0,33/1/0,33 no metilado / monometilado/dimetilado) se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95/5) La sulfonamida monometilada 12 se obtiene en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 50%.

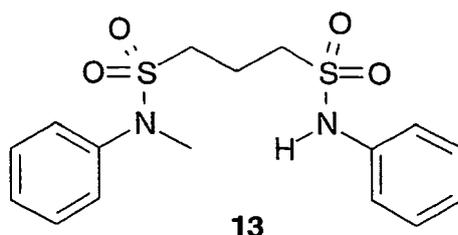


RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 3,09 (s, 3H, CH₃) ; 6,84 (br s, 1H, NH) ; 6,94-6,98 (m, 2H, CH) ; 7,06 (m, 1H, CH) ; 7,09 (m, 1H, CH) ; 7,26-7,29 (m, 6H, CH) ; 7,49 (m, 1H, CH) ; 7,56-7,60 (m, 1H, CH) ; 7,91-7,94 (m, 1H, CH) ; 8,09 (t, 4J = 1,5 Hz, 1H, CH) ppm ; **¹³C** (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ 38,4 (CH₃) ; 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 (CH₄)** : Calculado para 403,0786 (M+H⁺- C₁₉H₁₉N₂O₄S₂), Medido 403,0769 (-1,7;-4,3); **Punto de fusión** : 162,0-162,6° C.

Ejemplo 13:

15 Bajo una atmósfera de argón, se añaden 1,1 equivalentes de NaH (206 mg, 8,6 mmol, aceite eliminado por tres lavados con pentano) a una disolución de un equivalente de disulfonamida 4 (2,75 g, 7,8 mmol) en 100 mL de éter dietílico seco. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añade un equivalente de triflato de metilo (880 μL, 7,8 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y después se evapora el disolvente. El producto bruto se vuelve a disolver en CH₂Cl₂, se lava dos veces con disolución de HCl 1

20 N, después con una disolución salina saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se vuelve a evaporar. El sólido resultante (mezcla 0,4 / 0,2 / 0,4 no metilado / monometilado / dimetilado) se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂/MeOH 95/5). La sulfonamida 13 se aísla como un polvo blanco con un rendimiento del 12%.



25

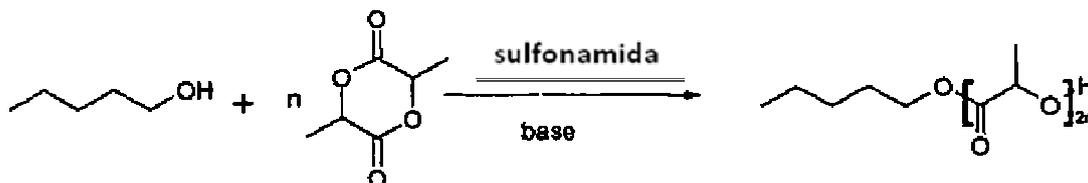
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 2,23 (m, 2H, CH₂) ; 3,13 (m, 4H, CH₂) ; 3,21 (s, 3H, CH₃) ; 7,08 (m, 1H, CH) ; 7,13-7,16 (m, 2H, CH) ; 7,19-7,24 (m, 3H, CH) ; 7,27 (m, 4H, CH) ; 7,34 (br s, 1H, NH) ppm ; **¹³C** (CDCl₃, 75,5 MHz) : δ 18,0 (CH₂) ; 38,6 (CH₃) ; 47,1 (CH₂) ; 49,4 (CH₂) ; 120,8 (CH) ; 125,3 (CH) ; 126,7 (CH) ; 127,7 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,7 (CH) ; 136,6 (C) ; 140,9 (C) ppm ; **HRMS DCI (CH₄)** : Calculado para 369,0943 (M+H⁺- C₁₆H₂₁N₂O₄S₂), Medido 369,0957 (1,4;-3,8) ; **Punto de fusión**: 93,6-94,2°C.

Preparación 4 : Utilización de catalizadores de sulfonamidas en polimerización por apertura de ciclo (ROP) del láctido.

Los catalizadores preparados se ensayaron en polimerización de apertura del ciclo (ROP) del D,L-láctido (o L-láctido) en asociación con diferentes bases: 4-dimetilaminopiridina (DMAP), esparteína, diisopropiletilamina (DIEA),

35 N,N-dimetilciclohexilamina (Me₂NCy), N,N,N''-tetrametil-1,2-ciclohexanodiamina ((Me₂N)₂Cy).

Los polímeros del láctido se prepararon según el modo de operación siguiente:



- 5 Para todas las polimerizaciones, en un matraz Schlenk en atmósfera de argón, el láctido, el catalizador y la base se disuelven en un disolvente anhidro (tal como diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano). Se añade Pentanol y el medio de reacción se agita a temperatura ambiente. La conversión del láctido en polímero es seguida por extracciones de muestras regulares de una disolución que se concentra, se vuelve a disolver en CDCl_3 y se controla mediante $^1\text{H RMN}$.

Ejemplo 14 :

- 10 En un matraz de Schlenk bajo atmósfera de argón, el láctido (500 mg, 10 equivalente, 3,47 mmol), el catalizador del ejemplo 3 (134 mg, 1 equivalente, 0,347 mmol) y DMAP (42 mg, 1 eq, 0,347 mmol) se disuelven en 3,5 mL de diclorometano anhidro. Se añade pentanol (38 μl , 1 equivalente, 0,347 mmol) y el medio de reacción se agita a 26°C . La conversión del láctido en polímero es seguida por extracciones regulares de una parte alícuota de la disolución que se concentra, se vuelve a disolver en CDCl_3 y se controla mediante $^1\text{H RMN}$.

Conversión completa de $M_n = 1983$ $M_w = 2217$ $I_p = 1,12$.

- 15 Varias síntesis de polímeros cortos han permitido poner en evidencia la diversidad de las parejas sulfonamida/ base que se pueden utilizar, por lo demás, con todas las condiciones experimentales iguales (CH_2Cl_2 ; relación molar de Láctido/ Pentanol /Sulfonamida / Amina terciaria 5/1/1/1).

Ejemplo	sulfonamida	Base	Tiempo	Conversión
15	3	DMAP	5 h	97 %
16	3	Me_2NCy	5 h	77 %
17	3	esparteina	5 h	73 %
18	7	DIEA	5 h 15	84 %
19	7	esparteina	5 h 15	91 %
20	7	DMAP	5 h	94 %
21	7	$(\text{Me}_2\text{N})_2\text{Cy}$	8 h	80 %
22	9 (R, R)	Me_2NCy	5 h	98 %
23	10	Me_2NCy	6 h	95 %
24	11	Me_2NCy	72 h	64 %
25	5	DMAP	6 h	84 %
26	6	DMAP	5 h 15	76 %

- 30 Se pueden sintetizar polímeros de diferentes longitudes de cadena se pueden sintetizar de una manera controlada, independientemente del catalizador utilizado.

Pueden obtenerse así, de forma rápida y controlada, oligómeros (relaciones molares 5/1/1/1 de Láctido/Pentanol /Sulfonamida /DMAP o 10/1/1/1 en CH_2Cl_2).

5

Ejemplo	M/I	Catalizador	Tiempos	Conversión	DP _{RMN}
<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

10 M/I indica la relación molar inicial monómero/iniciador utilizada en la polimerización.

El DP_{RMN} es el grado de polimerización del polímero formado. Se determina por integración de las señales apropiadas sobre los espectros de RMN ¹H.

También es posible sintetizar polímeros de tamaños más importantes. Las relaciones utilizadas entonces son 50/1/10/10 (Láctido/Pentanol/Sulfonamida/ DMAP) o 100/1/10/1. Es importante tener en cuenta los índices de polidispersidad reproducibles de los polímeros obtenidos:

15

Ejemplo	M/I	Catalizador	Tiempos	Conversión	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-láctido ** D,L-láctido							

20

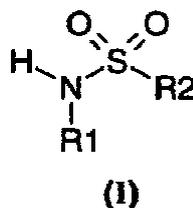
25 Los polímeros sintetizados tienen masas correspondientes a la relación monómero / iniciador usado, lo que muestra un buen control de la polimerización. El tiempo de reacción varía de 8 horas a tres días, dependiendo del catalizador utilizado y el grado de polimerización (DP) en cuestión.

Los resultados experimentales anteriores muestran que catalizadores de sulfonamidas catalizadores permiten la polimerización del láctido. Por otra parte, los índices de polidispersidad próximos a 1 obtenidos muestran que estos catalizadores desfavorecen las transesterificaciones.

30

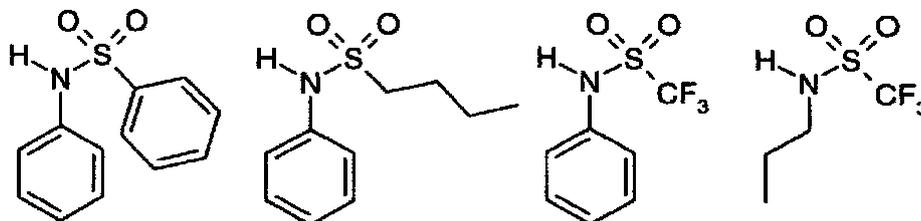
REIVINDICACIONES

1. Utilización de una sulfonamida en asociación con una base como sistema catalítico de (co)polimerización de lactonas por apertura de ciclo.
2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, para la (co)polimerización de dilactonas.
- 5 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, para la copolimerización del láctido y/o glicólico.
4. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha base es una amina terciaria.
5. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha base es una amina terciaria seleccionada entre:
 - 10 - diisopropiletilamina;
 - esparteína;
 - N, N-dimetil-ciclohexilamina;
 - N, N, N ", N"-tetrametil-1,2-ciclohexanodiamina y
 - 4-dimetilaminopiridina.
- 15 6. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha sulfonamida es una monosulfonamida.
7. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha sulfonamida es una monosulfonamida de fórmula general (I):

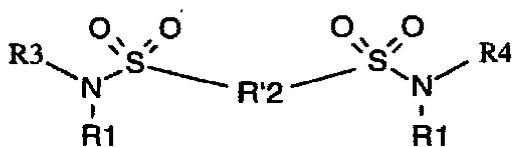


- 20 en forma racémica o enantioméra o cualquier combinación de estas formas, en la que:

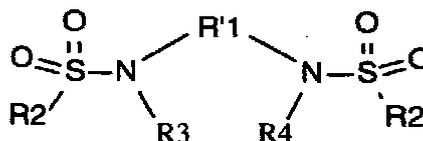
R1 y R2 representan independientemente un radical alquilo, haloalquilo o arilo opcionalmente sustituido.
8. Utilización, de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por que R1 y R2 representan independientemente un radical fenilo, alquilo o haloalquilo.
9. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la sulfonamida es un compuesto seleccionado entre:
 - 25



10. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que dicha sulfonamida es una bisulfonamida.
11. Utilización de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque la sulfonamida es una bisulfonamida de fórmula general (IIa) o (IIb).
- 30



(IIa)



(IIb)

en forma racémica, de enantiómero o cualquier combinación de estas formas, en donde:

R1 y R2 representan un radical alquilo, haloalquilo o arilo opcionalmente sustituido;

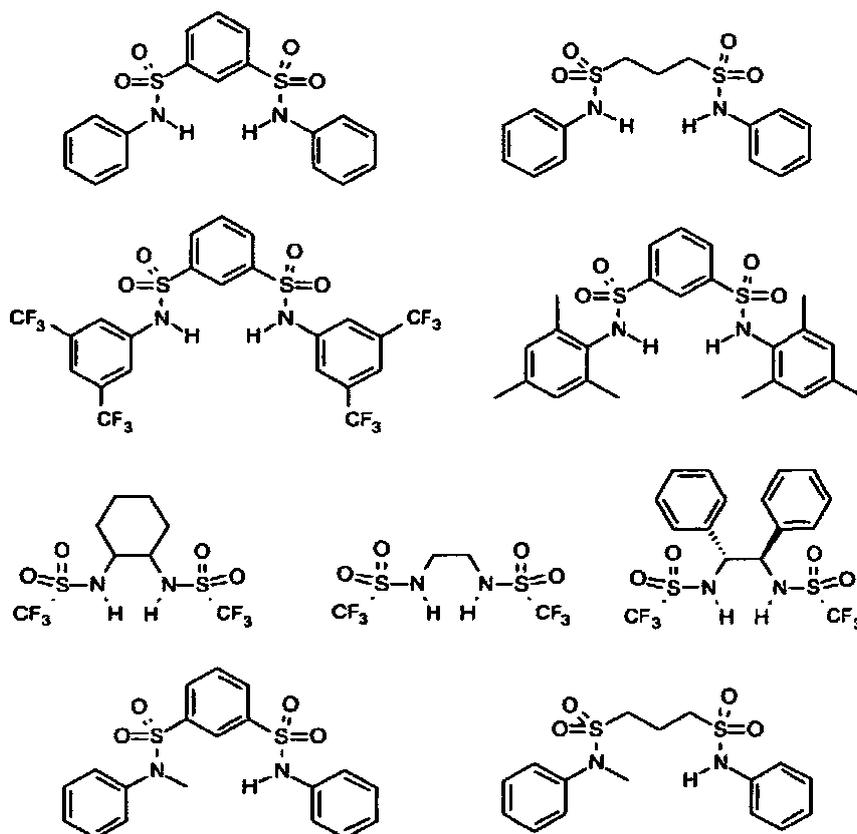
5 R'1 y R'2 representan un radical arileno, alquileno o cicloalquileno, estando todos estos radicales opcionalmente sustituidos;

R3 y R4 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo.

12. Utilización de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que R1 y R2 representan un radical fenilo opcionalmente sustituido, alquilo o haloalquilo; R'1 representa un cicloalquileno, alquileno opcionalmente sustituido con fenilo; R'2 es alquileno o fenileno.

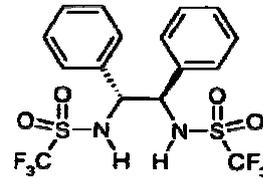
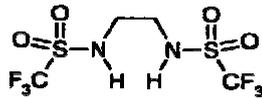
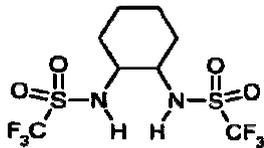
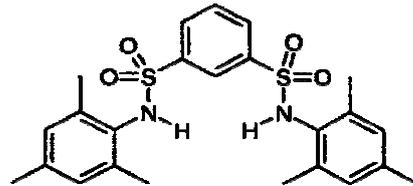
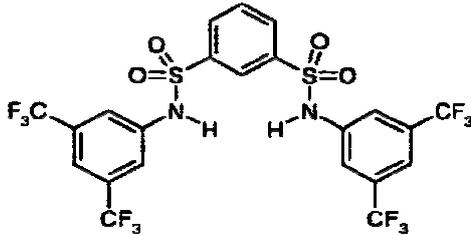
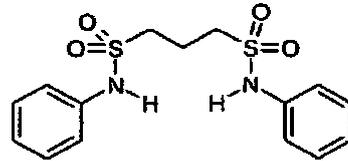
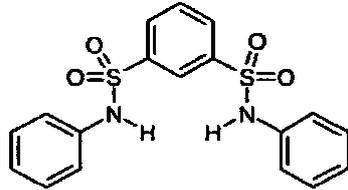
10 13. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 12, caracterizada por que R1 y R2 representan un radical alquilo, trifluorometilo o fenilo opcionalmente sustituido con metilo o trifluorometilo.

14. Utilización de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada por que la sulfonamida es un compuesto seleccionado entre:



15

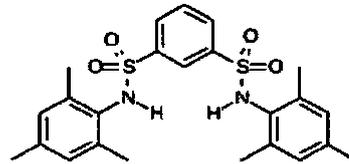
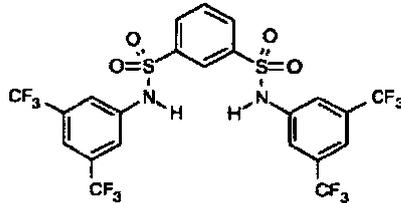
15. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada por que la sulfonamida es un compuesto seleccionado entre:



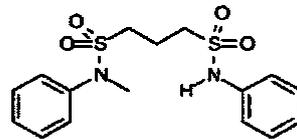
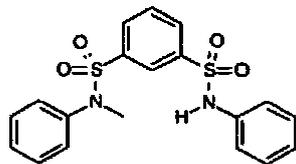
5

16. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la base es 4-dimetilaminopiridina.

17. Compuestos de estructura:



10



15

18. Procedimiento de (co)polimerización por apertura de ciclo, caracterizado por que implica la utilización de una sulfonamida en asociación con una base como catalizador, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16.