

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
office@olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063356- -00008-0000

Fecha: 2012-10-17 17:20:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 17

ASUNTO Radicación 10-063356
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio --- 18593
 Folios 17

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Capítulo I ☒ Capítulo II

No. Solicitud Internacional PCT/IB2008/054801

Fecha de Presentación Internacional 17/Noviembre/2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 72 a 143	26/Mayo/2010
Reivindicaciones:	Folios 144 a 153	26/Mayo/2010
	Folios 180 a 186	16/Septiembre/2010
Oposiciones:	Folios 190 a 200	LafrancoI 19/Agosto/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 212 a 214	20/Diciembre/2011
Prioridad:	US 60 991 354	30/Noviembre/2007
	US 61 057 241	30/Mayo/2008
	US 61 079 555	10/Julio/2008

2. Análisis de la Prioridad

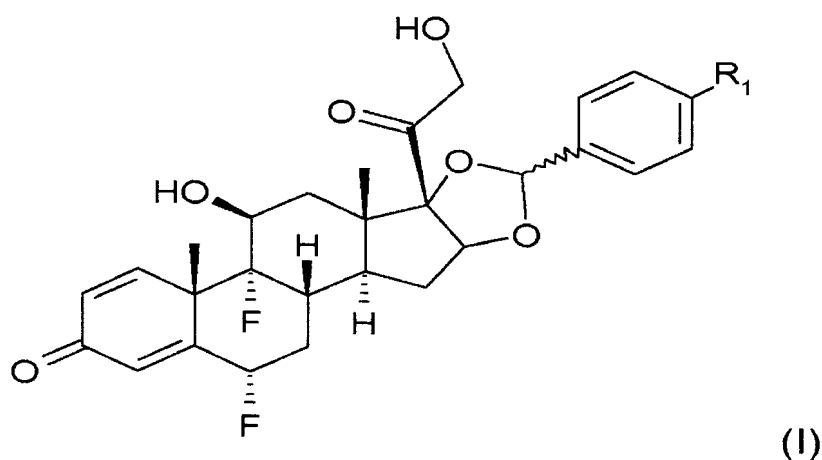
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "AGONISTAS NOVEDOSOS DE LOS RECEPTORES DE GLUCOCORTICOIDES".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar agonistas de receptores de glucocorticoides mejorados que tengan el perfil farmacológico más apropiado, en términos de potencia, índice terapéutico, farmacocinética, interacciones entre fármacos y/o efectos secundarios.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), composiciones que lo contienen y procesos para prepararlo



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 J 71/00 // 7/00 ; A 61 K 31/58 ; A 61 P 11/06

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 4 no es clara cuando reclama una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además otro agente terapéuticamente activo. Esta manera de reclamar el segundo componente no es válida puesto que no define un componente como tal. Se sugiere restringirse a las composiciones farmacéuticas sustentadas en la descripción.

La reivindicación 5 no es clara cuando reclama una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista del adrenorreceptor β_2 . Esta manera de reclamar el segundo componente no es válida puesto que no define un componente como tal. Se sugiere restringirse a las composiciones farmacéuticas sustentadas en la descripción. Igual observación aplica para la reivindicación 7

La reivindicación 6 no es clara cuando reclama una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agente anticolinérgico. Esta manera de reclamar el segundo componente no es válida puesto que no define un componente como tal. Se sugiere restringirse a las composiciones farmacéuticas sustentadas en la descripción. Igual observación aplica para la reivindicación 7

5. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol

Afirma el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para el uso de composiciones farmacéuticas ya comprendidas en el estado de la técnica argumentando que las composiciones útiles para el tratamiento de trastornos y afecciones inflamatorias y alérgicas son prácticas ya conocidas en el estado de la técnica y que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones farmacéuticas que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas como lo son Betametasona, Ciclesonida y Dexametasona por lo cual anexa copias extractadas de "The Index Merck" referentes a estos principios activos y referencia los documentos US3053865 y US3104246 referentes a Betametasona; DE 4129535 y US5482934, referentes a Ciclesonida; DE 1113690, GB 869511 y US 3007923 referentes a Dexametasona.

Respuesta del Solicitante

Responde el solicitante que los documentos US3053865, US3104246, DE 412953, US5482934, DE 1113690, GB 869511 y US 3007923 presentados por el opositor divulgan compuestos estructuralmente diferentes al compuesto reclamado en la solicitud. Motivo por el cual señala que los documentos citados por los opositores no afectan la patentabilidad de la solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos US3053865, US3104246, DE 412953, US5482934, DE 1113690, GB 869511 y US 3007923 así como los documentos extractados de "The Index Merck" referentes a Betametasona, Ciclesonida y Dexametasona no afectan la patentabilidad de la solicitud debido a que el objeto de la solicitud se refiere a un compuesto de la fórmula (I) y no a la existencia de composiciones que comprendan Betametasona, Ciclesonida y Dexametasona por lo cual la existencia de estos principios activos no afecta la patentabilidad de la solicitud ya que los documentos presentados por el opositor no divulgan específicamente el compuesto de la fórmula (I) reclamado en la solicitud.

Los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad ó el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Noviembre 30 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US3197469	16, 17-Acetals and Ketals of 6-Halo-16, 17-Dihydroxy Steroids of The Pregnane Series and Intermediates Therefor	27/Julio/1965
D2	WO2005044759	Acetalization Process for Preparation of Steroid Compounds	19/Mayo/2005
D3	WO2005028495	Anti-Inflammatory Glucocorticoids	31/Marzo/2005
D4	Tetrahedron Leners 39 (1998) 3141 – 3144 Ravikumar et al. "A Selective Conversion of Sulfide to Sulfoxide in Hexafluoro-2- propanol".	A Selective Conversion of Sulfide to Sulfoxide in Hexafluoro-2-propanol.	14/Mayo/1998

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=3197469A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19650727&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (columna 1 línea 1 a columna 2 línea 21) un compuesto correspondiente a un 16 α , 17 α acetal o ketal esteroide

D2
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005044759A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20050519&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (página 5 línea a página 12 línea 7) un compuesto 16,17 acetal derivado de pregnano

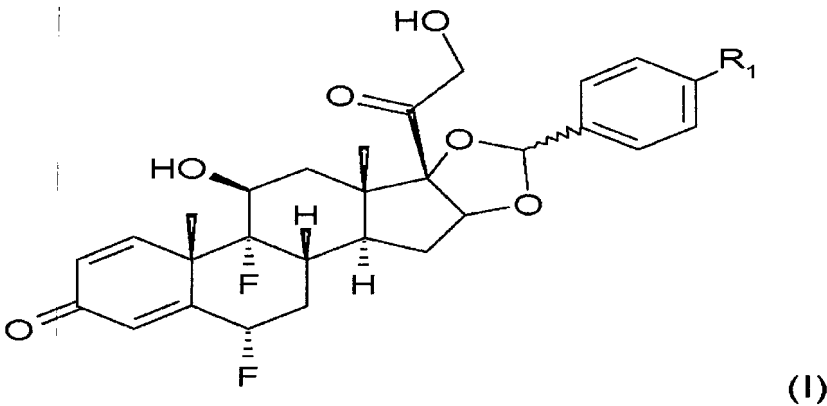
D3
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005028495A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050331&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (página 1 línea 20 a página 6 línea 14) un compuesto glucocorticoide acetal sustituido en las posiciones 16 y 17

D4
<http://www.sinab.unal.edu.co:2053/science/article/pii/S0040403998004985> divulga (página 3141 a 3144) (Ver folios 228 a 231) un proceso para obtener compuestos sulfóxido a partir de la oxidación de sulfuros.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

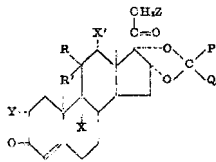
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de la Fórmula (I):



Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica

SOLICITUD	D1	D2	D3
(I)	El enlace 1 – 2 es un doble enlace (columna 1 líneas 15 a 49)	(página 5 líneas 5 a 20)	(I) (página 1 línea 20 a página 3 línea 2, página 14 línea 1 a página 15 línea 30)
Anillo de pregnano	Anillo de pregnano	Anillo de pregnano	Anillo de pregnano
Posición 3 oxo sustituida	Posición 3 oxo sustituida	Posición 3 oxo sustituida	Posición 3 oxo sustituida
Posiciones 6 y 9 fluoro sustituidas	X es halógeno Y' es halógeno (columna 1 líneas 37 a 41)	R ³ y R ⁴ son flúor (página 5 líneas 18 y 19)	R ¹ y R ² son halógeno (página 1 líneas 25 y 26)
Posición 11 hidroxí sustituida	R es Hidrógeno R' es β-hidroxí (columna 1 línea 36)	Posición 11 hidroxí sustituida	Posición 11 hidroxí sustituida
Posición 20 oxo sustituida	Posición 20 oxo sustituida	Posición 20 oxo sustituida	Posición 20 oxo sustituida
Posición 21 hidroxisustituida	Z es hidroxí (columna 1 línea 40)	X es OH (página 5 línea 15)	R ³ es hidroxí (página 1 línea 27)
Posiciones 16 y 17 acetal sustituidas	Posiciones 16 y 17 acetal sustituidas	Posiciones 16 y 17 acetal sustituidas	Posiciones 16 y 17 acetal sustituidas

Anillo de fenilo	 (columna 9 líneas 60 a 75) P y Q son hidrógeno y arilo monocíclico (columna 1 líneas 42 a 46)	R ¹ es Hidrógeno R ² es arilo sustituido (página 5 líneas 11 a 14)	R ⁴ es hidrógeno R ⁵ es -(CH ₂) _n - (CH=CH) _m -Ar; n y m son cero. (página 1 línea 28 a página 2 línea 5)
R1	No especifica sustituyentes del arilo monocíclico	No especifica sustituyentes del arilo sustituido	El arilo corresponde a fenilo sustituido por oxo, hidroxí, C ₁₋₆ alcoxi, C ₁₋₆ alquiltio, haloC ₁₋₆ alcoxi, amino, C ₁₋₆ alquilamino, mercapto, ciano, acilo, carbamoilo, carboxamida, metileno, halógeno, C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alquenilo o fenilo el cual a su vez puede estar sustituido por C ₁₋₆ alquilo, C ₁₋₆ alcoxi o halógeno (página 15 líneas 23 a 30)

El documento D1 divulga un compuesto correspondiente a un 16 α , 17 α acetal o ketal esteroide (columna 1 línea 1 a columna 2 línea 21) en el cual uno de los compuestos intermediarios puede comprender un anillo cíclico o un arilo sustituyendo el grupo acetal (columna 9 líneas 60 a 75)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que no divulga específicamente un anillo de fenilo sustituyendo el grupo acetal en las posiciones 16 y 17 sustituido con el sustituyente R¹ reclamado en la solicitud

El documento D2 divulga un compuesto 16,17 acetal derivado de pregnano (página 5 línea a página 12 línea 7)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en que no divulga específicamente un anillo de fenilo sustituyendo el grupo acetal en las posiciones 16 y 17 sustituido con el sustituyente R¹ reclamado en la solicitud

El documento D3 divulga (página 1 línea 20 a página 6 línea 14) un compuesto glucocorticoide acetal sustituido en las posiciones 16 y 17

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en que no divulga específicamente el sustituyente R^1 reclamado en la solicitud.

El efecto que logra el incluir un anillo de fenilo sustituyendo el grupo acetal en las posiciones 16 y 17 sustituido con el sustituyente R^1 es que proporciona un compuesto glucocorticoide alternativo de perfil farmacológico adecuado útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en D1 y en D2 para proporcionar un compuesto glucocorticoide alternativo de perfil farmacológico adecuado útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas".

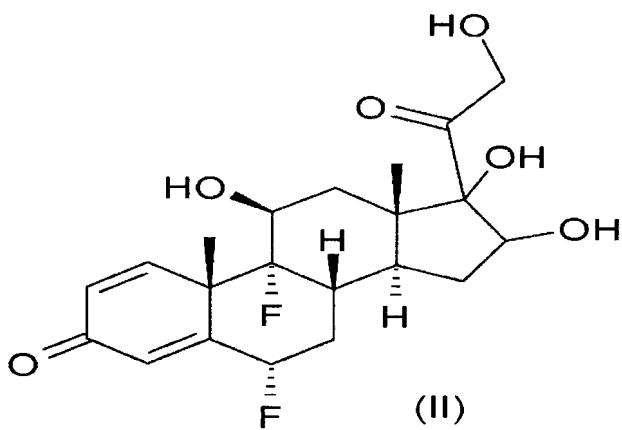
Sin embargo, la utilización de el anillo de fenilo sustituido con R^1 para proporcionar un compuesto glucocorticoide útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas, ya está divulgada en el documento D3 que divulga un compuesto glucocorticoide con propiedades anti-inflamatorias y anti-alérgicas sustituido por un grupo acetal cíclico en las posiciones 16 y 17, cuyo grupo acetal es sustituido por un grupo $-(CH_2)_n-(CH=CH)_m-Ar$; siendo n y m igual a cero, (página 1 línea 20 a página 2 línea 5); El grupo Ar puede corresponder a fenilo el cual es sustituido por oxo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, halo C_{1-6} alcoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, mercapto, ciano, acilo, carbamilo, carboxamida, metileno, halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquenilo o fenilo el cual a su vez puede estar sustituido por C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi o halógeno (página 2 línea 30 a página 3 línea 2, página 15, líneas 23 a 30)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, fácilmente reemplazaría el anillo de fenilo, mercapto sustituido, alquiltio sustituido o fenil sustituido sugeridos en D3 por un anillo de fenilo feniltio o bencil sustituido sustituido en los compuestos divulgados en D1 y D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia a la luz de D1 con D3 o D2 con D3.

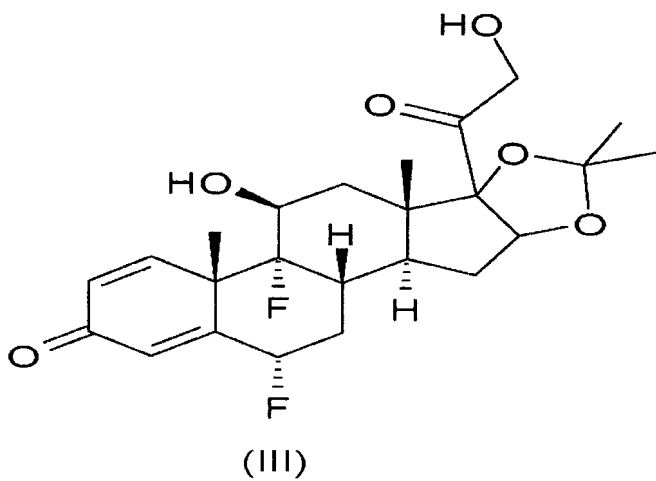
En conclusión la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 1 – 7 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

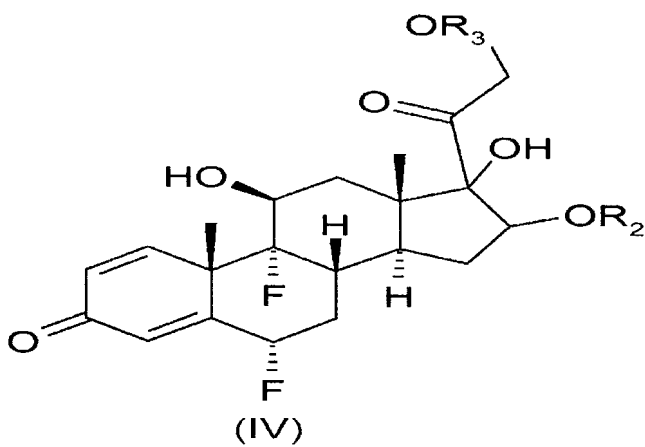
La reivindicación 8 consiste en un procedimiento para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 ó 2, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II):



de la Fórmula (III):

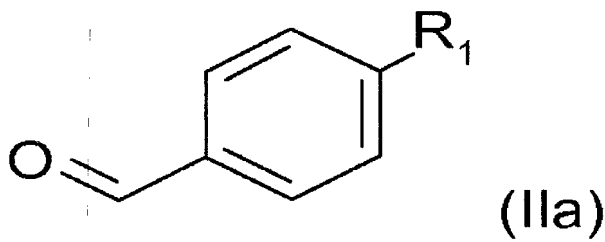


o de la Fórmula (IV):

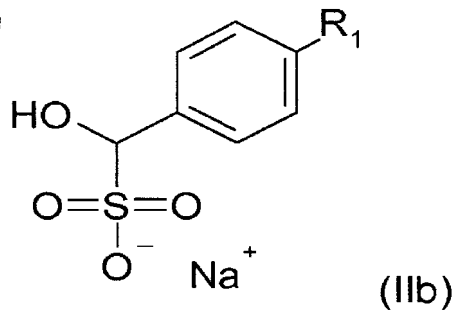


en la que R_2 y R_3 son formilo;

con un aldehído adecuado de la Fórmula (IIa):

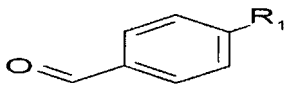
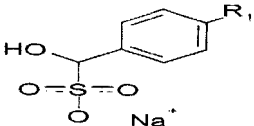
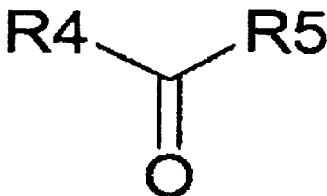


o con un equivalente de aldehído adecuado de la fórmula (IIb):



en la que R₁ es tal como se define en la reivindicación 1.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica	
SOLICITUD	D3
Reacción de un compuesto de fórmula (II): (II) de la fórmula (III): (III) o de la fórmula (III): (III)	Reacción de un compuesto de fórmula: (página 37 líneas 25 a 30)

Con un aldehído de la Fórmula (IIa):  (IIa) o con un equivalente de aldehído de la Fórmula (IIb):  (IIb)	Con un compuesto de la fórmula:  R⁴ es hidrógeno R⁵ es $-(CH_2)_n-(CH=CH)_m-Ar$; n y m son cero. (página 1 línea 28 a página 2 línea 5) (página 37 líneas 25 a 30)
--	---

El documento D3 divulga un procedimiento para obtener un compuesto glucocorticoide 16, 17 acetal derivado sustituido con un arilo a partir de la reacción entre un glucocorticoide 16, 17 diol derivado con un aldehído aromático (página 37 líneas 25 a 30)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8 y el proceso de D3 consiste en que no divulga específicamente el sustituyente R₁ reclamado en la solicitud.

El efecto que logra el incluir el sustituyente R₁ en el aldehído aromático o en el equivalente de aldehído aromático utilizado en el proceso es que permite obtener un compuesto glucocorticoide alternativo de perfil farmacológico adecuado útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

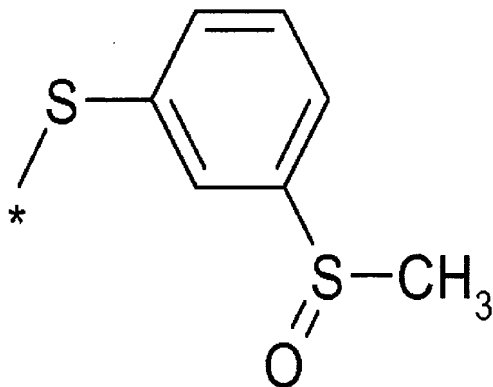
Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el proceso conocido en D3 para obtener un compuesto glucocorticoide alternativo de perfil farmacológico adecuado útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas”.

Sin embargo, el documento D3 sugiere la sustitución del anillo de fenilo con un grupo fenilo sustituido, un grupo mercapto o un grupo tioalquilo (página 2 línea 30 a página 3 línea 2, página 15, líneas 23 a 30)

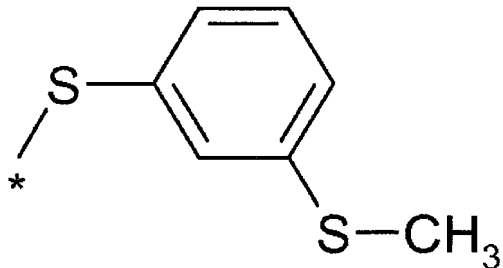
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, fácilmente reemplazaría el anillo de fenilo mercapto sustituido, alquiltio sustituido o fenil sustituido sugeridos en D3 por un anillo de fenilo feniltio sustituido o bencil sustituido en el aldehído aromático utilizado en el proceso divulgado en D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 9 consiste en un procedimiento para la preparación de un

compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2 en la que R₁ es de la fórmula:

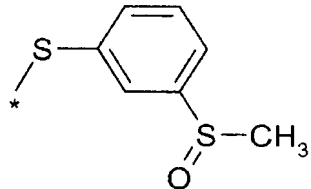
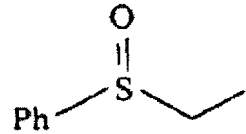


comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) tal como se describe en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en la que R₁ es de la fórmula:



con un agente oxidante.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica		
SOLICITUD	D3	D4
Reacción de un compuesto de la fórmula (I) en el cual R₁ es: <chem>*S-c1ccc(S(=O)(=O)C)cc1</chem>	No se menciona	Reacción de un compuesto de fórmula: <chem>Ph-SCC</chem>
Con un agente oxidante	No se menciona	Con H ₂ O ₂ en hexafluoro-2-propanol (página 3143 tabla 2)

Para obtener un compuesto de la fórmula (I) en el cual R₁ es: 	Glucocorticoide 16, 17 acetal derivado sustituido por un fenilo alquil tio sustituido (página 2 línea 30 a página 3 línea 2, página 15, líneas 23 a 30)	Para obtener un compuesto de fórmula:  (página 3143 tabla 2)
---	--	---

El documento D3 divulga la obtención de un compuesto correspondiente a Glucocorticoide 16, 17 acetal derivado sustituido por un fenilo alquil tio sustituido (página 2 línea 30 a página 3 línea 2, página 15, líneas 23 a 30)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y el proceso de D3 consiste en que no divulga el proceso de obtención de un compuesto metil sulfinil fenilo por oxidación de un compuesto metil tio fenilo.

El documento D2 divulga el proceso de obtención de un compuesto sulfinil fenilo a partir de la oxidación de un compuesto tio fenilo (página 3143 tabla 2) (Ver folios 228 a 231)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y el proceso de D4 consiste en que no divulga específicamente el compuesto glucocorticoide reclamado en la solicitud.

El efecto que logra el realizar el proceso de oxidación del compuesto metil tio fenil tio acetal glucocorticoide es que permite obtener un compuesto glucocorticoide alternativo de perfil farmacológico adecuado útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el proceso conocido en D3 para obtener un compuesto glucocorticoide alternativo de perfil farmacológico adecuado útil en el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas”.

Sin embargo, el proceso de obtener compuestos sulfinilo a partir de la oxidación de un compuesto correspondiente a un grupo tio ya esta divulgado en D4 que divulga la reacción de compuestos alquil aril o cicloalquil tio con peróxido de hidrógeno en hexafluoro-2-propanol para obtener el respectivo compuesto sulfinilo(páginas 3141 a 3144).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, fácilmente obtendría los compuestos reclamados en la solicitud según lo sugerido en D3 preparando el compuesto metil sulfinil fenilo según el proceso divulgado en D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión las reivindicaciones 1 a 9 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US3197469	1 – 7	Nivel Inventivo
D2	WO2005044759	1 – 7	Nivel Inventivo
D3	WO2005028495	1 – 9	Nivel Inventivo
D4	A Selective Conversion of Sulfide to Sulfoxide in Hexafluoro-2-propanol.	9	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 23 OCT. 2012

Elaborado por: Rodolfo Cadena Amaya.
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso.

OK



A Selective Conversion of Sulfide to Sulfoxide in Hexafluoro-2-propanol

K.S. Ravikumar, Jean-Pierre Bégue,* Danièle Bonnet-Delpon

Laboratoire BIOCIS associé au CNRS, Centre d'Etudes Pharmaceutiques, Rue J.B. Clément, 92296 Châtenay-Malabry, France.

Received 13 February 1998; accepted 28 February 1998

Abstract:

A facile, selective and efficient method for the oxidation of sulfides to sulfoxides by aqueous 30% H_2O_2 in hexafluoro-2-propanol at room temperature is described. Specific role of the solvent in the selectivity is exhibited. © 1998 Published by Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: Fluorine and compounds; oxidation; solvents and solvent effects; sulfoxides

1. Introduction

Organic sulfoxides are useful synthetic intermediates for the construction of various chemically and biologically significant molecules.[1,2] The oxidation of sulfides is still the most common method for preparing sulfoxides. There are several reagents available for this conversion.[3,4] Many of these have the problem of over oxidation of sulfoxides to sulfones. The reaction temperature and the relative amount of oxidants have to be controlled to avoid such over oxidation. Therefore, a need for the development of an easy and efficient reagent for the conversion of sulfide to sulfoxide still exists.

Earlier, we have reported that perfluoro-*cis*-2,3-dialkyloxaziridines could oxidize 1-tri fluoromethylvinylsulfides to the corresponding sulfoxides at -50°C in the solvent mixture $\text{CHCl}_3/\text{CFCl}_3$ whereas mCPBA oxidation yielded sulfones directly.[5]

The use of "fluorous phase" has recently been proved to present several advantages in traditional organic syntheses.[6-9] We have ourselves reported a metal-catalyzed regio- and stereoselective aerobic epoxidation of unfunctionalized olefins in a fluorous solvent.[7] In continuation of this work, we envisaged to check the dioxygen oxidation of sulfide to sulfoxide [9,8]. Ethyl phenylsulfide (2 mmol) was allowed to react with oxygen/pivalaldehyde (1 eq) in perfluoro-2-butyltetrahydrofuran (FC-75, 2.5 mL, 25°C) in the presence of $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 mol%) and led to a mixture of ethylphenylsulfoxide and

* Fax: 33 1 46 83 57 40; e-mail: Jean-Pierre.Begue@cep.u-psud.fr

ethylphenylsulfone (67:33) in 1 h. The reaction was then carried out in different solvent systems and conditions as shown in Table 1.

It is very clear that i) with a quantitative amount of oxidizing agent, there is no influence of the solvent (CH_2Cl_2 , PhCF_3 , FC-75), the only product is the sulfoxide but the reaction is incomplete even after a prolonged reaction time. ii) an excess of oxidant accelerates the reaction but favors partial formation of sulfone iii) the starting sulfide is completely recovered when the reaction is carried out in hexafluoro-2-propanol (HFIP). This lack of reaction in HFIP has not been elucidated.

Table 1. $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Catalyzed oxidation of ethylphenylsulfide with O_2 /Pivalaldehyde^a

entry	Solvent (5 mL)	Pivalaldehyde (eq)	Time (h)	GC Ratio %		
				sulfide	sulfoxide	sulfone
1.	CH_2Cl_2	1	4.5	21	79	-
2.	CH_2Cl_2	1.5	2.0	36	59	5
3.	CH_2Cl_2	3	1.0	--	73	27
4.	PhCF_3	1	4.5	36	64	--
5.	Perfluoro-2-butyltetrahydrofuran (FC-75)	1	2.5 ^b	37	63	--
6.	Perfluoro-2-butyltetrahydrofuran (FC-75)	2	1.0	--	67	33
7.	Hexafluoro-2-propanol (HFIP)	2	3.0	No Reaction		

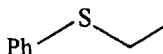
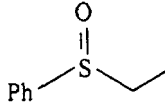
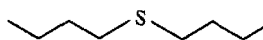
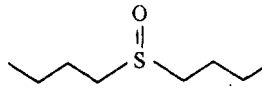
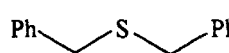
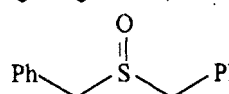
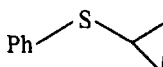
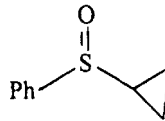
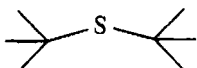
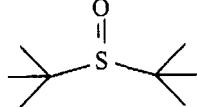
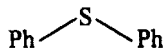
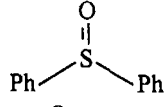
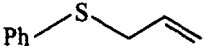
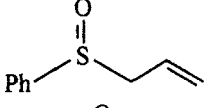
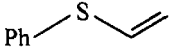
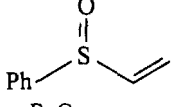
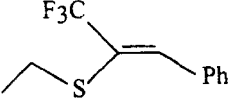
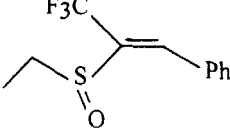
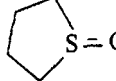
a. Ethylphenyl sulfide (1 mmol), $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 mol%), solvent (2.5 mL), O_2 bubbling, 25°C.

b. No change in GC ratio when the reaction was prolonged to 4.5 h.

We thus investigated the oxidation with the classical oxidizing reagent H_2O_2 , in a fluoruous medium. Considering the best efficiency of protic solvents for oxidation with H_2O_2 , we chose HFIP as solvent, although this had not allowed any dioxygen oxidation. Oxidation of ethylphenylsulfide (2 mmol) was carried out in HFIP (2.5 mL) with 30% aqueous H_2O_2 (1 eq) at room temperature and yielded after 30 min the corresponding ethylphenyl sulfoxide as the only product in excellent yield (97%). Prolonging the reaction to 3 h did not give any sulfone. When ethylphenyl sulfoxide (2 mmol) was allowed to react (8 h) with 30% aqueous H_2O_2 (2 eq) in HFIP at 25°C, the starting sulfoxide was recovered unchanged. A wide range of sulfides, dibutylsulfide, dibenzylsulfide, di-*tert*-butylsulfide and a cyclic sulfide yielded corresponding sulfoxides in very good yield (Table 2). Cyclopropylphenyl sulfide gave cyclopropylphenyl sulfoxide without affecting the strained cyclopropyl group. The less nucleophilic diphenylsulfide underwent clean oxidation to the corresponding sulfoxide in a very short reaction time. Allylic and vinylic sulfides yielded the corresponding sulfoxide without affecting the carbon-carbon double bond. It is worth noting that the trifluoromethyl substituted vinyl sulfide yielded the corresponding sulfoxide as the only product in a very

short reaction time at room temperature. The solvent (HFIP) can be easily recovered back by distillation (bp 59°C).

Table 2. Oxidation of Sulfides with 30% aqueous H₂O₂ in Hexafluoro-2-propanol.^a

entry	Substrate	Time (min)	Product	Yield (%) ^b
1.		5		97
2.		5		92
3.		5		98
4.		5		93
5.		20		97
6.		5		99
7.		5		99
8.		15		94
9.		5		98
10.		5		82

a. sulfide (2 mmol), 30% aqueous H₂O₂ (4 mmol), hexafluoro-2-propanol (2.5 mL)

b. Isolated yields

The rate of oxidation of sulfides by H₂O₂ depends on the nucleophilicity of sulfur. In order to understand the reaction better, we have checked that the addition of 30% aqueous H₂O₂ to HFIP (¹⁹F NMR -74.57, d, J = 2.8 Hz ppm) in D₂O did not give any change in the ¹⁹F NMR

signal. This indicates that HFIP acts as a solvent and does not give any peroxide intermediate. Reactions in HFIP are faster than in a non-fluorous solvent.[12, 13] This can be easily explained by a specific feature of HFIP. Because of the electron-withdrawing character of the CF_3 group, the hydroxyl proton in HFIP forms a strong hydrogen bond with H_2O_2 and activates the hydroxyl leaving group. More striking is that HFIP prevents from any further oxidation into sulfone. This may be due to the formation of a strong hydrogen bond between the solvent and the oxygen of the sulfoxide, which highly decreases the nucleophilicity of sulfur atom.

In conclusion, we have found a new and selective oxidation reaction of sulfide to sulfoxide with H_2O_2 in hexafluoro-2-propanol (HFIP) at room temperature. No strict conditions are required to allow selectivity towards formation of sulfoxide. Carbon-carbon double bond are not affected under the present reaction conditions. This novel oxidation methodology should find widespread use in organic synthesis.

Typical Procedure for the oxidation of ethylphenyl sulfide in hexafluoro-2-propanol.

To a stirred solution of ethylphenyl sulfide (0.28 g, 2 mmol) in HFIP (2.5 mL) at 25°C was added 30% aqueous H_2O_2 (0.45 mL, 4 mmol). The reaction was followed by GC. After complete disappearance of sulfide (5 min), the excess H_2O_2 was quenched with 10% Na_2SO_3 solution in brine (2.0 mL), extracted with toluene (10 mL) and the organic phase was dried (anhydrous MgSO_4). After distillation and separation of solvents, the ethylphenylsulfoxide was obtained as an oil (0.30 g, 97%, purity 99.4% by GC).

Acknowledgement: One of the author, K.S. Ravikumar thanks CNRS for a position as associate researcher.

References:

- [1] Block, E. Reactions of Organosulfur Compounds, Academic Press, New York, 1978.
- [2] Durst, T. In Comprehensive Organic Chemistry: Barton, D.; Ollis, W.D. Eds.; Vol.3. Pergamon: Oxford, 1979.
- [3] Drabowicz, J.; Kielbasinski, P.; Mikolajczyk, M. In The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides; Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C.J.M. Eds.; Wiley: New York, 1988: 233.
- [4] Hudlicky, M. Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph 186, American Chemical Society: Washington D C., 1990:252.
- [5] Bégué, J.P.; M'Bida, A.; Bonnet-Delpon, D.; Novo, B.; Resnati, G. Synthesis, 1996:399402.
- [6] Horvath, I.T.; Rabai, J. Science, 1994;266:72-75.
- [7] Chambers, R.D.; Sandford, G.; Shah, A. Synth. Commun., 1996;26:1861-1866.
- [8] Klement, I.; Lutjens, H.; Knochel, P. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997:1454-1456.
- [9] Ogawa, A.; Curran, D.P. J. Org. Chem., 1997;62:450-451 and references cited therein.
- [10] Ravikumar, K.S.; Barbier, F.; Bégué, J.P.; Bonnet-Delpon, D. Tetrahedron, submitted.
- [11] Khanna, V.; Maikap, G.C.; Iqbal, J. Tetrahedron Lett., 1996;37:3367-70.
- [12] Venier, C.G.; Squires, T.G.; Chen, Y.-Y.; Hussmann, G.P.; Shei, J.C.; Smith, B.F. J. Org. Chem., 1982;47:3774-3777.
- [13] Drabowicz, J.; Lyzwa, P.; Popielarczyk, M.; Mikolajczyk, M. Synthesis, 1990:937-938.