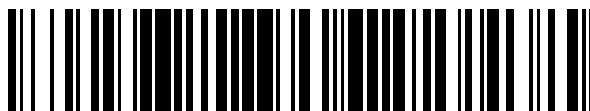


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 595**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/44** (2006.01)

**A01N 43/56** (2006.01)

**A01N 43/00** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2007 E 07822222 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 2081909**

54 Título: **Procedimiento para la sulfinilación de un derivado de pirazol**

30 Prioridad:

**10.11.2006 US 865178 P**

**24.04.2007 US 913638 P**

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

**20.03.2013**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**SUKOPP, MARTIN;  
KUHN, OLIVER;  
GRÖNING, CARSTEN;  
KEIL, MICHAEL y  
LONGLET, JON J.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 398 595 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

Procedimiento para la sulfinilación de un derivado de pirazol

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la sulfinilación de un derivado de pirazol, caracterizado porque se hace reaccionar 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con un agente sulfinilante S en presencia de al menos un complejo de amina-ácido en el que la amina o las aminas se seleccionan de aminas secundarias cíclicas y el ácido o los ácidos se seleccionan de derivados de ácido sulfónico, y con la adición de un agente halogenante, en el que

S es  $[\text{CF}_3\text{S}(\text{O})]_2\text{O}$ ; o

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{X}$  en donde

X significa fluoro, cloro, bromo, yodo, un grupo hidroxilo, o una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del grupo hidroxilo;

o mezclas de los mismos.

La sulfinilación de un compuesto de tipo pirazol se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno en un átomo de carbono del heterociclo de pirazol por un grupo  $\text{RS}(\text{=O})-$ .

La sulfinilación directa de diversas moléculas orgánicas (no incluyendo derivados de pirazol) empleando una mezcla de  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$  y  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$  se ha descrito en T. Billard, A. Greiner, B. R. Langlois, Tetrahedron 55 (1999), p. 7243 - 7250. Asimismo, C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, Synlett 2001, p. 550-552 enseña que la sulfinilación directa de compuestos aromáticos tienen lugar mediante  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$  o  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$  en presencia de ácido trifluoroacético ( $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ).

Procedimientos para la sulfinilación directa de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se han descrito en EP-A 668 269, EP-A 1 331 222, CN-A 1374298 y en Y. Huilong, M. Zengeng, W. Shujuan, J. Hebei University of Science of Technology, Vol. 25(2), Comp. 69 (2004), nº de serie 1008-1542 (2004) 02-0018-03.

En EP 668 269, se ha descrito la sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con ácido trifluorometilsulfínico  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OH}$  y sus derivados  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$  o  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ . Como agente de cloración, se mencionan fosgeno, cloroformatos,  $\text{PCl}_5$  y  $\text{SOCl}_2$ . Se describe que se puede añadir para completar la reacción un reactivo ("compuesto C") elegido del grupo que consiste en tosilatos, hidroclouros y mesilatos de una amina primaria, secundaria o terciaria, preferiblemente de dimetilamina, de piridina, de trimetilamina, de dietilamina o de isopropilamina, o cloruro de hidrógeno gaseoso, opcionalmente en presencia de una cantidad equimolar de ácido para-toluenosulfónico. Se dan ejemplos para las siguientes combinaciones de reaccionantes:

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ , p-tosilato de dimetilamina;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ , sal de hidroclouro de piridina;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ácido p-toluolsulfónico, ácido clorhídrico;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ , p-tosilato de dimetilamina, ácido clorhídrico; y

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ , p-tosilato de dimetilamina,  $\text{SOCl}_2$ .

Las reacciones llevadas a cabo con  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$  como el agente sulfinilante dan el rendimiento más alto del producto final.

El procedimiento descrito en CN-A 1374298 se ha desarrollado para vencer ciertas desventajas del procedimiento descrito en EP 668 269. CN-A 1374298 cita que el  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$  es extremadamente inestable, el  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$  y el  $\text{CF}_3\text{SOOH}$  son relativamente difíciles de preparar, que la reactividad del  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$  no es alta y que el rendimiento en la reacción de sulfinilación es relativamente bajo de forma correspondiente. CN-A 1374298 describe la sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con la sal potásica de ácido trifluorometilsulfínico,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$ , o mezclas de la sal potásica y la sódica de ácido trifluorometilsulfínico,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$  con  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ , en donde el agente sulfinilante se combina con  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{COCl}_2$  o clorometanoato de triclorometilo. Opcionalmente, se puede añadir para completar la reacción el complejo de amina-ácido p-tosilato de dimetilamina.

Se dan ejemplos para las siguientes combinaciones de reaccionantes:

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$ ; p-tosilato de dimetilamina;  $\text{POCl}_3$ ; y

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}/\text{Na}$ ; p-tosilato de dimetilamina;  $\text{SOCl}_2$ .

Huilong et ál. describe la reacción de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con la sal sódica de ácido trifluorometilsulfínico ( $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ ), p-tosilato de dimetilamina y  $\text{SOCl}_2$ , con adición de cantidades catalíticas de DMF (dimetilformamida).

5 Según se describe en EP-A 1 331 222, se sulfonila 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) usando N-trifluorometilsulfínilsuccinimida como el agente sulfonilante en presencia de trietilamina y sin la adición de un agente de cloración. El producto intermedio N-trifluorometilsulfínilaminopirazol se aísla y bajo las condiciones de una transposición de Thia-Fries se transforma en el producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfínil)-pirazol-3-carbonitrilo.

10 Así, la sulfonilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) en el producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfínil)-pirazol-3-carbonitrilo (nombre común: fipronil) ha recibido una atención considerable en la bibliografía, estando el foco en la optimización del agente sulfonilante.

15 Sin embargo, y también según se cita en el reciente artículo de revista "research progress on synthesis of fipronil and its main intermediates", Chinese Journal of Pesticides, 2004, Vol. 43, nº 12, 529-531, todavía se encontraba que la sulfonilación del producto intermedio de pirazol generalmente no era adecuada para la producción industrial a gran escala.

20 El producto de reacción de la presente sulfonilación es el fipronil, que es un insecticida comercial de considerable importancia. Generalmente, los procedimientos de fabricación industrial de plaguicidas tienen que cumplir requisitos rigurosos con respecto al rendimiento y la pureza del producto, por razones de rentabilidad, pero también, lo más importante, a fin de evitar la presencia de productos secundarios potencialmente nocivos. Esto es de especial importancia para el fipronil ya que también se usa en productos sanitarios para animales y por lo tanto también entra en contacto con los animales de compañía.

25 También es un requisito legal para los procedimientos de fabricación industriales evitar la exposición de los empleados de la planta pero también del entorno a reactivos que puedan tener efectos adversos para la salud de los empleados o el ambiente. Por lo tanto, es deseable disponer de un procedimiento de fabricación industrial que evite el uso de reactivos gaseosos tales como dimetilamina.

Por otra parte, durante el aumento a escala de un procedimiento desde la escala de laboratorio hasta una escala industrial, pueden surgir problemas que no lo eran como tales o hasta la extensión respectiva predecible en el laboratorio.

30 - Por ejemplo, la carga y/o la disolución de materiales de partida voluminosos puede llevar mucho más tiempo a gran escala que en un recipiente pequeño, con el efecto de que la cinética de la reacción se cambia significativamente, y de ese modo la conversión y el espectro de productos.

35 - Otro ejemplo que se puede mencionar es la aparición de productos secundarios que, debido a la solubilidad o la textura, son difíciles de separar del producto principal deseado a gran escala. Pueden producirse problemas con la extracción, la filtración y la obstrucción de los filtros. Los materiales de partida o los productos (secundarios) de reacción insolubles también pueden exigir la agitación, la disipación de calor o el bombeo, conduciendo así a mezclas de reacción heterogéneas.

40 - Otra exigencia más es el control del curso de la temperatura de reacción en procedimientos a gran escala. Las temperaturas generalmente son inferiores, lo que puede tener una influencia sobre el espectro de productos secundarios. Como las temperaturas de reacción altas y/o los medios de reacción agresivos pueden provocar corrosión, y también debido a razones económicas, se prefieren condiciones de reacción moderadas (bajas temperaturas).

45 - Las propiedades higroscópicas de los sólidos pueden complicar reacciones que se efectúan favorablemente bajo condiciones esencialmente libres de agua. Por ejemplo, cuando el procedimiento es como se definió anteriormente, se efectúa usando un complejo de amina-ácido en el que el ácido es  $\text{H}_2\text{SO}_4$  - y no un ácido como se definió para el procedimiento de la invención - el rendimiento de la reacción es extremadamente pobre.

- Preferiblemente, se usan catalizadores no reactivos en el procedimiento de la invención a fin de evitar reacciones secundarias. Aminas secundarias o primarias específicas pueden reaccionar con el agente sulfonilante y formar sólidos insolubles que dan problemas con la remoción de la mezcla de reacción.

50 - Con vistas a facilitar el tratamiento, preferiblemente se usan reactivos que se pueden retirar mediante destilación. Los sólidos se retiran lavando con disolventes ácidos o alcalinos. No es ventajoso emplear reactivos que tengan propiedades catalíticas de transferencia de fase que puedan dificultar una separación de fases durante el tratamiento.

55 Frente a estos antecedentes y haciendo frente al hecho de que uno de los materiales de partida esenciales para la producción industrial actual de fipronil es el  $\text{CF}_3\text{Br}$  (véase, p.ej. WO 01/30760) que exhibe una gran toxicidad

medioambiental y está descatalogado para la fase de producción por el Protocolo de Montreal sobre Sustancias que Agotan la Capa de Ozono (puede usarse entonces sólo como una materia prima), un objetivo de la presente invención era desarrollar un nuevo procedimiento industrial a gran escala para la fabricación de fipronil que dé fipronil con alta pureza y rendimiento mientras se evite el uso de reactivos peligrosos y se eviten problemas con el control de la reacción industrial.

Según esto, se encontró el procedimiento definido al principio. El fipronil obtenido como producto es adecuado para el uso como un plaguicida para usos agrícolas así como usos no relacionados con los cultivos para combatir plagas. Además, el fipronil obtenido es adecuado para el uso en el campo de la salud animal para combatir plagas y parásitos sanitarios de animales, especialmente para la protección a largo plazo contra pulgas y garrapatas en mamíferos.

Así, esta invención también trata de una composición plaguicida o parasiticida que contiene 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo como el preparado mediante el procedimiento de la invención.

Asimismo, la presente invención se refiere a un método para el control de insectos, ácaros o nematodos poniendo en contacto el insecto, ácaro o nematodo o su alimento, hábitat, zona de reproducción o su emplazamiento con una cantidad plaguicidamente eficaz de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo preparado mediante el procedimiento de la invención así como un método para proteger plantas de cultivo del ataque o la infestación por insectos, ácaros o nematodos aplicando al follaje o las semillas de las plantas, o al suelo o el agua en los que están creciendo, una cantidad plaguicidamente eficaz de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo preparado mediante el procedimiento de la invención. Según estos métodos, el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo se aplica habitualmente en una cantidad de 5 g/ha a 2000 g/ha.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición para tratar, controlar, prevenir o proteger a los animales contra la infestación o infección por parásitos que comprende mezclar 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo preparado mediante el procedimiento de la invención o sus enantiómeros o sales veterinariamente aceptables con un vehículo veterinariamente aceptable. La composición bien puede ser un concentrado o bien contiene 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo en una cantidad parasiticidamente eficaz.

Aunque existen ejemplos dados para ciertos complejos de amina-ácido añadidos al principio o durante el curso de la reacción de sulfinilación, no existen enseñanzas en cuanto a la importancia crucial de la naturaleza específica del complejo de amina-ácido con respecto al control de la reacción o al rendimiento y/o la pureza del producto final fipronil.

En EP-A1 668 269 se da la siguiente lista de aminas preferidas: tosilatos, hidroclouros o mesilatos de dimetilamina, piridina, trimetilamina, dietilamina, isopropilamina. Se describen ejemplos experimentales que emplean tosilato de p-dimetilamina e hidrocloruro de piridina como complejos de amina-ácido.

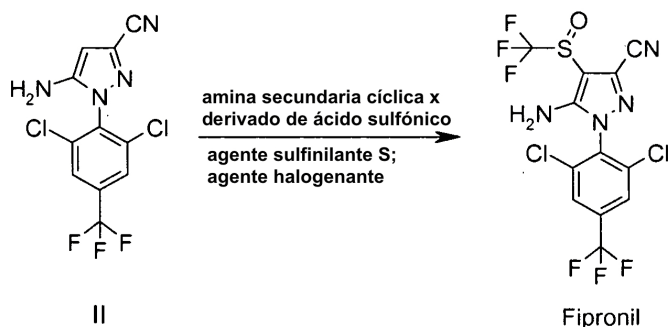
De forma similar, tanto en CN-A 1374298 como en Huilong et ál. se dan ejemplos para el uso de p-tosilato de dimetilamina como el complejo de amina-ácido.

Sin embargo, según se mencionó anteriormente, la dimetilamina, que es necesaria para la preparación de p-tosilato de dimetilamina, es particularmente difícil de manejar: es un gas que es extremadamente inflamable, dañino por contacto con la piel e irritante para los ojos, la piel y el sistema respiratorio. Así, para procedimientos a gran escala, hay que hacer frente a problemas relativos al medio ambiente derivados del transporte así como a un peligro para los empleados de la planta.

En ninguno de los documentos de la técnica anterior se menciona el uso favorable de aminas secundarias cíclicas como amina o aminas del complejo de amina-ácido, seleccionándose el ácido o los ácidos solo de derivados de ácido sulfónico.

La nueva materia de la presente invención es así un procedimiento para la sulfinilación de un derivado de pirazol, caracterizado porque se hace reaccionar 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con un agente sulfinilante S como el definido anteriormente en la presente memoria en presencia de al menos un complejo de amina-ácido en el que la amina o las aminas se seleccionan de aminas secundarias cíclicas y el ácido o los ácidos se seleccionan de derivados de ácido sulfónico, y con la adición de un agente halogenante.

Un esquema de reacción se puede representar como sigue:



5 El agente sulfinilante se selecciona preferiblemente de fluoruro de trifluorometilsulfinilo, cloruro de trifluorometilsulfinilo, bromuro de trifluorometilsulfinilo, yoduro de trifluorometilsulfinilo, ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico, sal sódica de trifluorometilsulfinato, sal potásica de trifluorometilsulfinato y mezclas de estos.

El agente sulfinilante se selecciona más preferiblemente de ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico, sal sódica de trifluorometilsulfinato, sal potásica de trifluorometilsulfinato y mezclas de estos.

10 Según una realización preferida de la presente invención, se usa como el agente sulfinilante fluoruro de trifluorometilsulfinilo, cloruro de trifluorometilsulfinilo, bromuro de trifluorometilsulfinilo o yoduro de trifluorometilsulfinilo, más preferiblemente cloruro de trifluorometilsulfinilo.

Según una realización preferida de la presente invención, se usa como el agente sulfinilante sal sódica de trifluorometilsulfinato.

15 Según otra realización preferida de la presente invención, se usa como el agente sulfinilante sal potásica de trifluorometilsulfinato.

Según otra realización preferida más de la presente invención, se usa como el agente sulfinilante ácido trifluorometilsulfínico.

20 Según otra realización preferida más de la presente invención, se usa como el agente sulfinilante anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico.

Según una realización preferida de la presente invención, se usa una como el agente sulfinilante una mezcla de sales sódica y potásica de trifluorometilsulfinato, en una relación de mezcla de 0,01:99,99% en peso a 50:50% en peso.

25 Preferiblemente, se usan de 1,0 a 1,35 equivalentes molares, lo más preferiblemente 1,2 equivalentes molares, del agente sulfinilante con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

En una realización preferida, el agente sulfinilante se seca antes de su uso hasta que está esencialmente libre de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua del sólido no supera de 5 ppm a 100 ppm.

30 El agente halogenante se selecciona de cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, oxicluro de fósforo, cloruro de oxalilo, fosgeno, trifosgeno ((CCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)), cloroformatos, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, clorometanoato de triclorometilo y cloruro de ácido xilenosulfónico.

Según una realización preferida de la presente invención, se usa como el agente halogenante un agente de cloración. Preferiblemente, se usan como el agente de cloración cloruro de tionilo u oxicluro de fósforo.

Según otra realización preferida de la presente invención, se usa como el agente de cloración oxicluro de fósforo.

35 Lo más preferiblemente, se usa como el agente de cloración cloruro de tionilo.

Preferiblemente, se usan de 1,15 a 1,35 equivalentes molares, lo más preferiblemente alrededor de 1,2 equivalentes molares, del agente halogenante con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.



Complejos de amina-ácido Q preferidos se listan en la Tabla 1 que sigue.

Tabla 1

N°	Amina	Ácido
Q-1	Morfolina	ácido p-toluenosulfónico
Q-2	Morfolina	ácido bencenosulfónico
Q-3	Morfolina	ácido xilenosulfónico
Q-4	Morfolina	ácido metanosulfónico
Q-5	Morfolina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-6	Piperidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-7	Piperidina	ácido bencenosulfónico
Q-8	Piperidina	ácido xilenosulfónico
Q-9	Piperidina	ácido metanosulfónico
Q-10	Piperidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-11	Pirrolidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-12	Pirrolidina	ácido bencenosulfónico
Q-13	Pirrolidina	ácido xilenosulfónico
Q-14	Pirrolidina	ácido metanosulfónico
Q-15	Pirrolidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-16	Imidazol	ácido p-toluenosulfónico
Q-17	Imidazol	ácido bencenosulfónico
Q-18	Imidazol	ácido xilenosulfónico
Q-19	Imidazol	ácido metanosulfónico
Q-20	Imidazol	ácido trifluorometilsulfónico

(continuación)

N°	Amina	Ácido
Q-21	Imidazol	ácido trifluorometilsulfónico
Q-22	Pirrol	ácido p-toluenosulfónico
Q-23	Pirrol	ácido bencenosulfónico
Q-24	Pirrol	ácido xilenosulfónico
Q-25	Pirrol	ácido metanosulfónico
Q-26	Pirrol	ácido trifluorometilsulfónico
Q-27	Piperacina	ácido p-toluenosulfónico
Q-28	Piperacina	ácido bencenosulfónico
Q-29	Piperacina	ácido xilenosulfónico
Q-30	Piperacina	ácido metanosulfónico
Q-31	Piperacina	ácido trifluorometilsulfónico

Los complejos de amina-ácido Q1, Q2, Q3, Q6, Q7, Q8, Q11, Q12 o Q13 se prefieren especialmente.

- 5 Con respecto a su uso en el procedimiento de la invención, las combinaciones de agente sulfinilante y complejo de amina-ácido dadas en las tablas posteriores se prefieren especialmente.

Tabla 2

Se usa como el agente sulfinilante sal sódica de trifluorometilsulfinato, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

- 10 Tabla 3

Se usa como el agente sulfinilante sal potásica de trifluorometilsulfinato, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

Tabla 4

- 15 Se usa como el agente sulfinilante ácido trifluorometilsulfínico, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

Tabla 5

Se usa como el agente sulfinilante anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

Tabla 6

- 20 Se usa como el agente sulfinilante una mezcla de sal sódica y potásica de trifluorometilsulfinato en una relación de mezcla de 0,01:99,99% en peso a 50:50% en peso, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

Tabla 7

- 25 Se usa como el agente sulfinilante fluoruro de trifluorometilsulfínico, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

Tabla 8

Se usa como el agente sulfinilante cloruro de trifluorometilsulfínico, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.



Tabla 9

Se usa como el agente sulfinilante bromuro de trifluorometilsulfinilo, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

Tabla 10

- 5 Se usa como el agente sulfinilante yoduro de trifluorometilsulfinilo, y el complejo de amina-ácido es en cada caso una fila de la tabla 1.

Además, en una realización adicional de la presente invención, se puede usar un ácido de Lewis tal como  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $CaCl_2$ ,  $ZnCl_2$ ,  $BF_3$ ,  $TiCl_4$  o  $ZrCl_4$  en lugar de los ácidos protónicos citados anteriormente.

- 10 Puede ser ventajoso añadir el complejo de amina-ácido en dos porciones, una porción para la etapa 1 y una porción después de la adición del pirazol de fórmula II.

- 15 Puede ser ventajoso usar dos complejos de amina-ácido diferentes durante el transcurso de la reacción. Por ejemplo, el primer complejo de amina-ácido se puede añadir en la etapa 1 en cantidades de 0,2 a 1 equivalentes molares con relación al pirazol II, catalizando la activación del sulfinilato con el agente halogenante. Después de la adición del pirazol de fórmula II, en la etapa 2, la transposición de Thia-Fries, se añade un segundo complejo de amina-ácido diferente del primero, en cantidades de 0,2 a 1 equivalentes molares con relación al pirazol II.

Preferiblemente, se usan de 1,4 a 2,2 equivalentes molares, lo más preferiblemente de 1,5 a 1,8 equivalentes molares, del complejo de amina-ácido según la presente invención con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

- 20 Cuando el agente sulfinilante es ácido trifluorometilsulfinico o una mezcla que contiene ácido trifluorometilsulfinico, la cantidad molar de complejo de amina-ácido que es equivalente molar a la cantidad molar de ácido trifluorometilsulfinico preferiblemente se genera in situ mediante la adición de amina, y la cantidad molar restante necesaria para obtener los de 1,4 a 2,2 equivalentes molares requeridos se añade como complejo de amina-ácido.

En una realización preferida, el complejo de amina-ácido se seca antes de su uso hasta que esté esencialmente libre de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua en el sólido no supera de 5 ppm a 100 ppm.

- 25 Se pueden añadir ventajosamente aditivos adicionales a la mezcla de reacción, tales como fluoruro potásico, pentafluorofenol, dimetilformamida o 2,4-dinitrofenol. Estos aditivos se añaden preferiblemente a la mezcla de reacción o solución o suspensión de materiales de partida, respectivamente, antes de o al comienzo de la reacción. Lo más preferiblemente, los aditivos se añaden a temperatura baja de 5°C a 10°C.

- 30 En una realización preferida, se añaden de 0,1 a 1,5 equivalentes molares de fluoruro potásico con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo a la mezcla de reacción o solución o suspensión de materiales de partida, respectivamente, a de 5°C a 10°C en o antes del comienzo de la reacción.

Es ventajoso añadir el pentafluorofenol, la dimetilformamida o el 2,4-dinitrofenol en cantidades catalíticas o en 0,10 equivalentes molares con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

- 35 En una realización preferida, el aditivo se seca antes de su uso hasta que esté esencialmente libre de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua en el sólido no supera de 5 ppm a 100 ppm.

La reacción se puede efectuar en un disolvente orgánico inerte, seleccionado preferiblemente de

- 40 - hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, opcionalmente halogenados, tales como hidrocarburos orgánicos aromáticos, p. ej. tolueno, xileno, trifluorometilbenceno, benceno, nitrobenzono, monoclorobenceno, diclorobenceno y etilbenceno, preferiblemente tolueno y xileno, lo más preferiblemente tolueno; o hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, opcionalmente halogenados, tales como hexano, ciclohexano, bencina, 1,2-dicloroetano, diclorometano, triclorometano (cloroformo), tetraclorocarbono, preferiblemente 1,2-dicloroetano, diclorometano, triclorometano; y
- éteres, p. ej. éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o éter dimetílico o dietílico de etilenglicol; y
- 45 - cetonas, p. ej. acetona o butanona; y
- nitrilos, p. ej. acetonitrilo o propionitrilo; y
- amidas, p. ej. dimetilformamida, DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; y
- sulfóxidos, p. ej. dimetilsulfóxido.

En una realización preferida, se usan disolventes que están esencialmente libres de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua en el sólido no supera de 5 ppm a 100 ppm. El disolvente más preferido es tolueno libre de agua.

La reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera de gas inerte, tal como bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

5 En una realización preferida, se usa un total de 3,0 a 8,0 equivalentes molares, más preferiblemente de 4,0 a 7,5 equivalentes molares, y lo más preferiblemente de 4,5 a 6,5 equivalentes molares del disolvente con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo. Esta concentración relativamente alta de materiales de partida maximiza la conversión en el producto intermedio de sulfinamida.

10 En casos en los que los materiales de partida se disuelven y/o suspenden, respectivamente, separadamente antes de su combinación, se emplea de aproximadamente 25% a 40% del disolvente para disolver y/o suspender el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

Generalmente, se puede elegir libremente la secuencia de adición de los materiales de partida 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo, el complejo de amina-ácido, el agente sulfinilante y el agente halogenante generalmente.

15 Preferiblemente, los materiales de partida respectivos se disuelven o suspenden, respectivamente, en el disolvente de reacción antes de la adición a la mezcla de reacción.

20 El agente halogenante preferiblemente no se añade al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo en ausencia del complejo de amina-ácido o el agente sulfinilante en la mezcla de reacción. En una realización preferida, el agente halogenante se disuelve en el disolvente y se añade a la mezcla de reacción que contiene 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo, complejo de amina-ácido y el agente sulfinilante, todos disueltos o suspendidos, respectivamente, en el disolvente.

25 En una realización preferida, el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se combina con una mezcla que contiene el agente sulfinilante, el complejo de amina-ácido y el agente halogenante. En este caso, es ventajoso incluir una primera porción (que es igual a aproximadamente 1 equivalente molar con relación al compuesto II) de agente halogenante en la mezcla que contiene el agente sulfinilante, el complejo de amina-ácido y el agente halogenante y a continuación añadir la segunda porción (que es igual a aproximadamente de 0,1 a 0,2 equivalentes molares con relación al compuesto II) después de la adición del compuesto II y remover durante aproximadamente de 30 a 60 minutos y poco antes elevar la temperatura hasta de 30 a 50°C.

30 Cuando el agente sulfinilante es ácido trifluorometilsulfínico, se prefiere añadir simultáneamente el ácido trifluorometilsulfínico y el agente halogenante a una solución o suspensión del complejo de amina-ácido, seguido por la adición de una solución de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo a la mezcla de reacción.

35 En otra realización preferida, una mezcla disuelta o suspendida del agente sulfinilante, el complejo de amina-ácido y el agente halogenante en el disolvente (preferiblemente tolueno) se enfría hasta aproximadamente de 3°C a 10°C, y una solución de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo en el disolvente (preferiblemente tolueno) que se ha calentado hasta aproximadamente de 90°C a 110°C se combina con la mezcla enfriada.

40 En una realización preferida, después de la combinación del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo, el agente sulfinilante, el complejo de amina-ácido y el agente de cloración, la temperatura se eleva hasta de 30°C a 55°C en de 5 a 60 minutos.

45 También se prefiere mantener la temperatura de reacción inicialmente a de -20°C a 10°C durante de 5 a 60 minutos, preferiblemente de 20 a 40 minutos, seguido por elevar la temperatura hasta de 30°C a 55°C a una velocidad de 5°C/min. a 45°C/min. Preferiblemente, a fin de obtener productos de alta pureza, la mezcla de reacción se eleva hasta una temperatura no mayor de 35°C. Cuando el agente sulfinilante es o contiene CF<sub>3</sub>S(O)OH, la temperatura de reacción inicial es preferiblemente de -20°C a 5°C, en el caso de las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de trifluorometilsulfinato, la temperatura de reacción inicial es preferiblemente de -5°C a 10°C.

50 El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, el control de la temperatura durante el procedimiento y los diferentes reactivos y disolventes. El experto será capaz de determinar el tiempo de reacción apropiado a fin de alcanzar el rendimiento y la pureza deseados. Típicamente, el tiempo de reacción será aproximadamente de 5 a 15 horas, preferiblemente de 10 a 15 horas.

En una realización preferida adicional, la reacción se lleva a cabo en un recipiente a presión a una presión de 1,013 bar (1 atm) a aproximadamente 4 bar.

Después de la terminación de la reacción, el fipronil se puede aislar empleando métodos convencionales tales como extinguir la reacción con carbonatos de hidrógeno, tales como NaHCO<sub>3</sub>, carbonatos tales como NaCO<sub>3</sub>, o hidróxidos,

tales como NaOH, extraer el fipronil con un disolvente orgánico apolar tal como acetato de etilo o metil-terc-butil-éter, lavar el extracto, p. ej. con carbonatos de hidrógeno tales como NaHCO<sub>3</sub>, concentrar el extracto, p. ej. a vacío, cristalización de fipronil, y similares. El fipronil aislado se puede purificar mediante una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, si es necesario.

5 La cristalización del producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo se efectúa típicamente en una solución en un disolvente no polar, inerte, preferiblemente aromático, con un sustituyente no reactivo tal como cloro, fluoro, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, particularmente en una solución en benceno, etilbenceno, monoclorobenceno, monofluorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, estireno, i-propilbenceno, n-propilbenceno, 10 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, terc-butilbenceno, sec-butilbenceno, iso-butilbenceno, n-butilbenceno, 1,3-diisopropilbenceno, 1,4-diisopropilbenceno, 2-nitrotolueno, 3-nitrotolueno, 4-nitrotolueno, nitrobenzoceno, benzonitrilo, mesitileno, trifluorometilbenceno, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, acetona, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol o terc-butanol, preferiblemente en una solución en monoclorobenceno, diclorobenceno, etilbenceno o tolueno.

15 Preferiblemente, la cristalización se realiza en monoclorobenceno.

Preferiblemente, la cristalización se realiza en diclorobenceno.

Preferiblemente, la cristalización se realiza en etilbenceno.

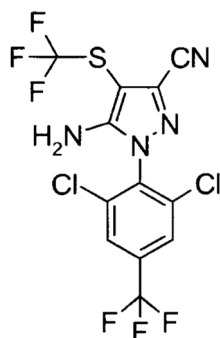
Preferiblemente, la cristalización se realiza en tolueno.

Puede ser ventajoso añadir aproximadamente de 1 a 30 por ciento de un disolvente polar tal como cetonas, amidas, 20 alcoholes, éteres o ésteres, preferiblemente ésteres, cetonas o éteres, tales como acetona, metil-etil-cetona, pentan-2-ona, dietilcetona, 4-metil-2-pentanona, 3-metilbutan-2-ona, terc-butil-metil-cetona, ciclohexanona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, carbonato de dietilo, acetato de 2-butoxi-etilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, nitroetano, agua, etanol, metanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, terc-butanol, 2-metil-propan-1-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-3-ol, 25 2-metilbutan-1-ol, 3-metilbutan-1-ol, 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 1,2-propanodiol, ciclohexanol, dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, metil-terc-butil-éter, 2-metil-tetrahydrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, o mezclas de los mismos.

En otra realización, el fipronil se cristaliza en agua, opcionalmente con la adición de aproximadamente 1 a 30 por ciento de un disolvente orgánico polar.

30 La purificación del producto en bruto también se puede conseguir a través de filtración sobre carbón vegetal o sílice o lavado con agua.

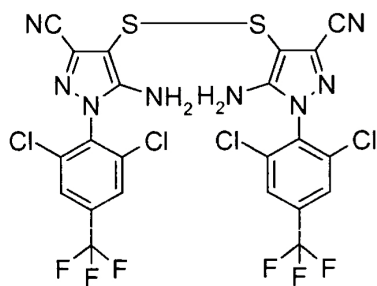
Cuando se obtiene según el procedimiento de la invención, el producto obtenido fipronil en la mezcla de reacción en bruto antes de la cristalización contiene menos de 3,0% en peso, calculado sin disolvente, de compuesto F, un producto secundario biológicamente activo típico de la síntesis de fipronil.



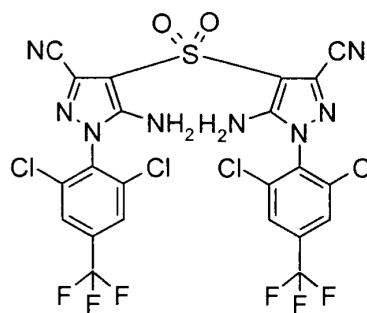
35 **Compuesto F**

Después de la purificación del producto en bruto mediante métodos adecuados tales como lavado y (re)cristalización, el fipronil obtenido mediante el procedimiento de la invención contiene menos de 1,0% en peso de compuesto F.

40 Además, el producto obtenido fipronil está libre del compuesto D que es un producto secundario común del procedimiento industrial a gran escala actual que se describe, p. ej., en WO 01/30760, incluso después de la purificación. El fipronil, cuando se prepara mediante el procedimiento de la invención en una atmósfera inerte contiene menos de 300 ppm de compuestos que contienen azufre en su estado de oxidación (IV). También está libre de compuesto E que típicamente puede aparecer como producto secundario del procedimiento industrial actual.



Compuesto D



Compuesto E

Por otra parte, el producto obtenido fipronil también está libre de ácido trifluoroacético, que es un reactivo usado en el procedimiento industrial actual.

- 5 Es más, cuando se usa un agente de cloración como el agente halogenante, el producto de fipronil obtenido está prácticamente libre de bromo, lo que significa que no contiene más de 5 a 20 ppm de bromo.

### Ejemplos

Las HPLC se tomaron en una Hewlett Packard HP 1200, Chemstation, equipada con una columna J'Sphere ODS-H80, 4  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm (YMC), eluyente A: 90% en peso de agua + 10% en peso de acetonitrilo, eluyente B: 10% en peso de agua + 90% en peso de acetonitrilo, flujo: 0,85 ml/min., detección: 235 nm,

gradiente:	tiempo [min.]	0	2	17	25	35
A [%]		60	60	25	0	0
B [%]		40	40	75	100	100

- 10 Los rendimientos dados posteriormente son en porcentaje en moles del producto cristalino purificado obtenido después del tratamiento. La pureza se da en porcentaje en peso del sólido obtenido.

**Ejemplo 1:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con tosilato de morfolina, trifluorometilsulfonato sódico y cloruro de tionilo, en 6,5 equivalentes molares de tolueno

- 15 Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 bocas equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro se pusieron trifluorometilsulfonato sódico secado a vacío (4,29 g, 27,5 mmol), tosilato de morfolina secado a vacío (37,5 mmol) y 13 ml de tolueno anhidro (6,5 equivalentes molares con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo) bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar hasta de 0°C a 5°C con un baño de hielo, se añadió lentamente cloruro de tionilo (3,57 g, 30 mmol) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5°C. Después de remover durante otros 30 min., se añadió 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo secado a vacío (8,03 g, 25 mmol, 99% de pureza) a 5°C, y la mezcla de reacción se calentó hasta 50°C en 5 min. con un baño de agua precalentado. La temperatura de 50°C se mantuvo durante otras 6 horas antes de extinguir la reacción con 50 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

- 25 La suspensión resultante se diluyó con 30 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases la capa orgánica se lavó una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (rendimiento bruto en la fase orgánica determinado mediante HPLC cuantitativa: 72%) y se concentró bajo presión reducida hasta sequedad. El producto en bruto se cristalizó en tolueno a reflujo (100 g) proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo cristalino blanco (66% de rendimiento, 97% de pureza mediante HPLC cuantitativa, 0,9% en peso de compuesto F).

- 30 **Ejemplo 2:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con tosilato de pirrolidina, trifluorometilsulfonato potásico y cloruro de tionilo, en 6,5 equivalentes molares de tolueno

- 35 Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 bocas equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro se pusieron trifluorometilsulfonato sódico secado a vacío (4,29 g, 27,5 mmol), tosilato de pirrolidina secado a vacío (37,5 mmol) y 13 ml de tolueno anhidro (6,5 equivalentes molares con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo) bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar hasta de 0°C a 5°C con un baño de hielo, se añadió lentamente cloruro de tionilo (3,57 g, 30 mmol) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5°C. Después de remover durante otros 30 min., se añadió 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo secado a vacío (8,03 g, 25 mmol, 99% de pureza) a 5°C, y la mezcla de reacción se calentó hasta 50°C en 5 min. mediante un baño de agua

precalentado. La temperatura de 50°C se mantuvo durante otras 6 horas antes de extinguir la reacción con 50 ml de solución saturada NaHCO<sub>3</sub>.

5 La suspensión resultante se diluyó con 30 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases la capa orgánica se lavó una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (rendimiento bruto en la fase orgánica determinado mediante HPLC cuantitativa: 77 %) y se concentró bajo presión reducida hasta sequedad.

El producto en bruto se cristalizó en tolueno a reflujo (100 g) proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo cristalino blanco (68% de rendimiento, 96% de pureza mediante HPLC cuantitativa, 1,4% en peso de compuesto F).

10 **Ejemplo 3:** Sulfinilación de of 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con tosilato de piperidina, trifluorometilsulfonato potásico y cloruro de tionilo, en 6,5 equivalentes molares de tolueno

La preparación se efectuó según se describió anteriormente para el ejemplo 2, proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo cristalino blanco (76% de rendimiento en bruto, 68% de rendimiento después de la recristalización, 96% de pureza mediante HPLC cuantitativa, 1,7% en peso de compuesto F).

#### **Ejemplos comparativos**

15 Alquilaminas secundarias que forman complejos de amina-ácido con ácido fluorhídrico o clorhídrico tales como dimetilamina, dietilamina y diisopropilamina daban precipitados insolubles que permanecen con el producto a lo largo del tratamiento y la recristalización.

20 Para un ejemplo comparativo, se eligió tosilato de dietilamina como complejo de amina-ácido ya que tiene una estructura y un peso molecular algo relacionados con algunas aminas secundarias cíclicas según la presente invención.

#### **Ejemplo C1:**

Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con tosilato de dietilamina, trifluorometilsulfonato potásico y cloruro de tionilo, en 6,5 equivalentes molares de tolueno

25 La preparación se efectuó según se describió anteriormente para el ejemplo 2, proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo cristalino blanco (71% de rendimiento en bruto, 65% de rendimiento después de la recristalización, 94% de pureza mediante HPLC cuantitativa, 1,8% en peso de compuesto F).

Así, en este experimento, se demuestra que el procedimiento de la invención da rendimientos superiores y purezas superiores en comparación con el procedimiento de sulfinilación descrito en la técnica anterior.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la sulfinilación de un derivado de pirazol, caracterizado porque se hace reaccionar 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con un agente sulfinilante S en presencia de al menos un complejo de amina-ácido en el que la amina o las aminas se seleccionan de aminas secundarias cíclicas seleccionadas de piperidina, 2-metilpiperidina, 4-metilpiperidina, pirrolidina, 2-metilpirrolidina, 3-metilpirrolidina, imidazolidina, pirrol, piperacina y morfolina, y el ácido o los ácidos se seleccionan de ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-etilbenzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido xilenosulfónico, ácido 2,3-dimetilbenzenosulfónico, ácido 2,4-dimetilbenzenosulfónico, ácido 2,5-dimetilbenzenosulfónico, ácido 2,6-dimetilbenzenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, mezclas de dos o más de los isómeros de ácido dimetilbenzenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico y ácido trifluorometilsulfónico, y con la adición de un agente halogenante, en el que
- S es  $[\text{CF}_3\text{S}(\text{O})]_2\text{O}$ ; o
- $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{X}$  en donde
- X significa fluoro, cloro, bromo, yodo, un grupo hidroxilo, o una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del grupo hidroxilo; o mezclas de los mismos.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente halogenante se selecciona de cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, oxiclورو de fósforo, cloruro de oxalilo, fosgeno, trifosgeno ( $(\text{CCl}_3)_2\text{C}(\text{=O})$ ), cloroformatos, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, clorometanoato de triclorometilo y cloruro de ácido xilenosulfónico.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el agente halogenante es un agente de cloración seleccionado de cloruro de tionilo y oxiclورو de fósforo.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las aminas secundarias cíclicas del complejo de amina-ácido se definen mediante la fórmula
- $\text{NHR}^1\text{R}^2$  en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema anular heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros que no está sustituido o está sustituido con de 1 a 3 grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  y que puede contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la amina del complejo de amina-ácido se selecciona de morfolina, piperidina y pirrolidina.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ácido del complejo de amina-ácido se selecciona de ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido xilenosulfónico.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agente sulfinilante S se selecciona de  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OH}$ ,  $[\text{CF}_3\text{S}(\text{O})]_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$  y mezclas de los mismos.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción se efectúa en un disolvente orgánico seleccionado de tolueno, benceno, xileno, trifluorometilbenceno, monoclorobenceno, diclorobenceno y etilbenceno.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se usan de 1,4 a 2,2 equivalentes molares del complejo de amina-ácido con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que se usan de 1,15 a 1,35 equivalentes molares del agente halogenante con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que se usan de 1,0 a 1,3 equivalentes molares del agente sulfinilante con relación al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que, después de la combinación del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo, el agente sulfinilante, el complejo de amina-ácido y el agente halogenante, la temperatura se eleva hasta de 30°C a 55°C, preferiblemente de 30°C a 39°C, entre 5 a 60 minutos.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el producto de reacción 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo se cristaliza en una solución de monoclorobenceno, diclorobenceno, etilbenceno o tolueno.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que, en una etapa adicional, el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo se formula en una composición plaguicida.

5 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que, en una etapa adicional, el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo, sus enantiómeros o sales veterinariamente aceptables se convierten en una composición parasiticida.