

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 296**

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 07822220 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2081908**

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

30 Prioridad:

**10.11.2006 US 865178 P**

**24.04.2007 US 913617 P**

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

**10.09.2013**

73 Titular/es:

**BASF AGRO B.V., ARNHEM (NL), ZÜRICH  
BRANCH (100.0%)  
Im Tiergarten 7  
8055 Zürich , CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 422 296 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

Proceso para la sulfinilación de un derivado pirazol

La presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la sulfinilación de un derivado pirazol, caracterizado porque 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se hace reaccionar con un agente de sulfinilación seleccionado de ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico, y un trifluorometilsulfinato alcalino o sal de metal alcalinotérreo y mezclas de ácido y/o sales, en la presencia de por lo menos un complejo de aminoácido en donde las aminas se seleccionan de aminas terciarias y los ácidos se seleccionan de ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido xileno sulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometilsulfónico, y con la adición de un agente de halogenación.

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

La sulfinilación directa de diversas moléculas orgánicas (que no incluyen derivados pirazol) que emplean una mezcla de P(O)Cl<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>S(O)ONa se ha descrito en T. Billard, A. Greiner, B. R. Langlois, Tetrahedron 55 (1999), p. 7243 - 7250. De forma similar, C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, Synlett 2001, p. 550-552 enseña que la sulfinilación directa de los compuestos aromáticos tiene lugar mediante CF<sub>3</sub>S(O)ONa o CF<sub>3</sub>S(O)OK en la presencia de ácido triflico (CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>OH).

Los procesos para la sulfinilación directa de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se han descrito en los documentos 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), Sum 69 (2004), Serial no. 1008-1542 (2004) 02-0018-03.

En el documento 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 CF<sub>3</sub>S(O)OH y sus derivados CF<sub>3</sub>S(O)Cl, CF<sub>3</sub>S(O)ONa, CF<sub>3</sub>S(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o CF<sub>3</sub>S(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Como agentes de cloración, se mencionan fosgenos, cloroformatos, PCl<sub>5</sub> y SOCl<sub>2</sub>. Se describe que un reactivo ("compuesto C") seleccionado del grupo que consiste de tosilatos, clorhidrato 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 la presencia de una cantidad equimolar de ácido para-toluenosulfónico, se pueden agregar para completar la reacción. Se dan ejemplos para las siguientes combinaciones de reactivos:

CF<sub>3</sub>S(O)Cl, p-tosilato dimetilamina;

CF<sub>3</sub>S(O)Cl, sal de clorhidrato piridina;

CF<sub>3</sub>S(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ácido p-toluolsulfónico, ácido clorhídrico;

CF<sub>3</sub>S(O)Cl, p-tosilato dimetilamina, ácido clorhídrico; y

CF<sub>3</sub>S(O)ONa, p-tosilato dimetilamina, SOCl<sub>2</sub>.

Las reacciones llevadas a cabo con CF<sub>3</sub>S(O)Cl como el agente de sulfinilación dan el mayor rendimiento del producto final.

El proceso descrito en el documento CN-A 1374298 se ha desarrollado para superar ciertos inconvenientes del proceso descrito en el documento EP 668 269. El documento CN-A 1374298 cita que el CF<sub>3</sub>S(O)Cl es extremadamente inestable, CF<sub>3</sub>S(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>SOOH son relativamente difíciles de preparar, ya que la reactividad de CF<sub>3</sub>S(O)ONa no es alta, y ya que el rendimiento en la reacción de sulfinilación es relativamente baja en forma correspondiente. El documento CN-A 1374298 describe la sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con la sal de potasio de ácido trifluorometilsulfínico, CF<sub>3</sub>S(O)OK, o mezclas de la sal de potasio y sodio de ácido trifluorometilsulfínico, CF<sub>3</sub>S(O)OK con CF<sub>3</sub>S(O)ONa, en donde el agente de sulfinilación se combina con POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub>, COCl<sub>2</sub>, o triclorometilclorometanoato. Opcionalmente, el complejo de amina ácida de dimetilamina p-tosilato se puede agregar para completar la reacción.

Se dan ejemplos para las siguientes combinaciones de reactivos:

CF<sub>3</sub>S(O)OK; p-tosilato dimetilamina; POCl<sub>3</sub>; y

CF<sub>3</sub>S(O)OK/Na; p-tosilato dimetilamina; SOCl<sub>2</sub>.

Huilong et al. describe la reacción de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con la sal de sodio de ácido trifluorometilsulfínico (CF<sub>3</sub>S(O)ONa), p-tosilato dimetilamina, y SOCl<sub>2</sub>, con la adición de cantidades catalíticas de DMF (dimetilformamida).

5 En el documento EP-A 1 331 222, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se sulfonila utilizando N-trifluorometilsulfínilsuccinimida como el agente de sulfonilación en la presencia de trietilamina y sin la adición de un agente de cloración. El intermedio N-trifluorometilsulfínilamino-pirazol se aísla y bajo las condiciones de una redistribución Thia-Fries transformada en el producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfínil)-pirazol-3-carbonitrilo.

10 Sin embargo, la sulfonilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) al producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfínil)-pirazol-3-carbonitrilo (nombre común: fipronil) ha recibido atención considerable en la literatura, el foco se encuentra en la optimización del agente de sulfonilación.

15 Sin embargo, y también se menciona en el artículo de revisión reciente "Research progress on synthesis of fipronil and its main intermediates", Chinese Journal of Pesticides, 2004, Vol. 43, no. 12, 529-531, la sulfonilación del intermedio pirazol aún se encuentra que no es de manera general adecuada para una producción industrial a gran escala.

20 El producto de reacción de la presente sulfonilación es fipronil, que es un insecticida comercializado de importancia considerable. De manera general, los procesos técnicos de fabricación de pesticidas han cumplido altos requerimientos con respecto al rendimiento y la pureza del producto, para razones de rentabilidad, pero también, de forma más importante, con el fin de evitar la presencia de productos secundarios potencialmente nocivos. Esto es de especial relevancia para fipronil ya que también se utiliza en productos de salud animal y por lo tanto también entra en contacto con animales de compañía.

25 También es un requerimiento legal para procesos de fabricación técnica evitar la exposición del personal de la planta pero también del ambiente a reactivos que pueden tener efectos adversos en la salud del personal o el ambiente. Por lo tanto, es deseable tener al alcance un proceso de fabricación técnico que evita el uso de reactivos tóxicos tal como CF<sub>3</sub>S(O)Cl.

Adicionalmente, durante el aumento de un proceso de escala de laboratorio a una escala técnica, pueden surgir problemas que no eran como tal o para el alcance respectivo previsible en el laboratorio.

30 - Por ejemplo, el llenado y/o la disolución de materiales de partida voluminosos puede tomar mucho más tiempo sobre una escala grande que en un recipiente pequeño, con el efecto que se cambia significativamente la cinética de la reacción, y por lo tanto la conversión y el espectro del producto.

35 - Otro ejemplo que se puede mencionar es la aparición de subproductos que son, debido a la solubilidad o textura, difíciles de separar del producto principal deseado a gran escala. Pueden ocurrir problemas con la extracción, filtración y obstrucción de los filtros. Los materiales de partida insolubles o (sub) productos de reacción también pueden alterar la agitación, disipación de calor o bombeo conduciendo así a mezclas de reacción no homogéneas.

- Todavía otro reto es el control del curso de la temperatura de reacción en procesos a gran escala. Las tasas de temperatura de manera general son menores lo que puede tener una influencia en el espectro de subproducto. Como altas temperaturas de reacción y/o el medio de reacción agresivo pueden provocar corrosión, y también debido a razones económicas, se prefieren condiciones de reacción moderadas (bajas temperaturas).

40 - las propiedades higroscópicas de los sólidos pueden complicar las reacciones que favorablemente se conducen bajo condiciones esencialmente libres de agua. Por ejemplo, cuando el proceso como se definió anteriormente se conduce utilizando un complejo de aminoácido en donde el ácido es H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y no un ácido como se define para el proceso de la invención. El rendimiento de la reacción es extremadamente pobre.

45 - Catalizadores no reactivos – tal como aminas terciarias, por ejemplo ácidos trietilamina- se utilizan preferiblemente en el proceso de la invención con el fin de evitar reacciones colaterales. Las aminas primarias o secundarias pueden reaccionar con el agente de sulfonilación.

50 - Con el fin de facilitar el trabajo en marcha, se utilizan preferiblemente reactivos que se pueden retirar mediante destilación. Los sólidos se retiran mediante lavado con solventes ácidos o alcalinos. No es ventajoso emplear reactivos que tengan propiedades catalíticas de transferencia de fase que puedan dificultar una separación de fase durante el trabajo.

Contra este antecedente y enfrentando el hecho que uno de los materiales de partida esenciales para la producción industrial actual de fipronil es  $\text{CF}_3\text{Br}$  (véase por ejemplo el documento WO 01/30760) que exhibe alta toxicidad ambiental y se programa para la fase de producción mediante el Protocolo de Montreal sobre Sustancias que Agotan la Capa de Ozono (luego se puede utilizar solo como una materia prima), es un objeto de la presente invención desarrollar un nuevo proceso industrial a gran escala para la fabricación de fipronil que le da al fipronil alta pureza y rendimiento mientras se evita el uso de reactivos peligrosos y evitar problemas con el control técnico de la reacción.

De acuerdo con lo anterior, se encontró el proceso definido en el principio. El producto obtenido de fipronil es adecuado para uso como un pesticida para usos agrícolas así como también usos no agrícolas para combatir plagas. También, el fipronil obtenido es adecuado para uso en el campo de la salud animal para combatir plagas y parásitos de salud animal, especialmente para protección a largo plazo contra pulgas y ácaros en mamíferos.

Sin embargo, la invención actual también pertenece a la compuesto pesticida o parasiticida que contiene 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo según se prepara mediante el proceso de la invención.

De forma similar, la presente invención se relaciona con un método para el control de insectos, ácaros o nematodos al poner en contacto el insecto, ácaro o nematodo o su suministro de alimento, hábitat, tierra de siembra o su locus con una cantidad pesticidamente efectiva de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo preparado mediante el proceso de la invención así como también con un método para proteger cultivos de plantas del ataque o infestación por insectos, ácaros o nematodos al aplicarlo al follaje o las semillas de las plantas, o al suelo o agua en la que se cultivan, una cantidad pesticidamente efectiva de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo preparada por el proceso de la invención. De acuerdo con estos métodos, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo se aplica usualmente en una cantidad de 5 g/ha a 2000 g/ha.

Más aún, la presente invención describe un método para tratar, controlar, evitar o proteger los animales contra infestación o infección por parásitos que comprende administrar oralmente, tópicamente o parenteralmente o aplicar a los animales o su hábitat una cantidad parasíticamente efectiva de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo preparado mediante el proceso de la invención o sus enantiómeros o sales veterinariamente aceptables.

También, la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de una composición para tratar, controlar, evitar o proteger 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 proceso de la invención o sus enantiómeros o sales veterinariamente aceptables con un portador veterinariamente aceptable. La composición puede ser un concentrado o contener 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo en una cantidad parasíticamente efectiva.

Aunque se presentan ejemplos dados para ciertos complejos de aminoácido agregados al inicio o durante el curso de la reacción de sulfonilación, no se presentan enseñanzas en cuanto a la importancia crucial de la naturaleza específica del complejo de aminoácido con respecto al control de la reacción o al rendimiento y / o la pureza del fipronil de producto final.

En ninguno de los documentos de la técnica anterior, se hace mención a la combinación favorable de las características clave de la presente invención, a saber emplear

a) ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico, o un trifluorometilsulfinato alcalino o sal de metal alcalinotérreo, o mezclas del ácido y/o las sales como agentes de sulfonilación y

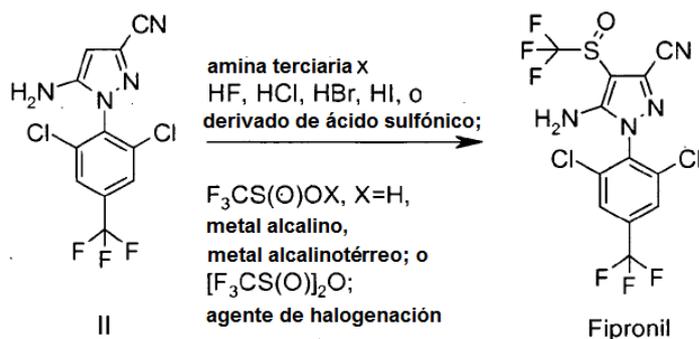
b) por lo menos un complejo de aminoácido en donde las aminas se seleccionan de aminas terciarias y los ácidos se seleccionan de ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico y derivados de ácido sulfónico.

En el documento EP-A1 668 269, se describen los agentes de sulfonilación  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OH}$  y  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ , junto con fosgeno o  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{ClCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  que son alternativas equivalentes en los procesos que conducen a fipronil y su análogo cercano 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(pentafluorosulfanil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo. Se da un ejemplo para el uso de  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ , pero no junto con aminas terciarias como parte del complejo de aminoácido.

También, en el documento EP-A1 668 269, se da la siguiente lista de aminas preferidas: tosilatos, clorhidrato o mesilatos de dimetilamina, piridina, trimetilamina, dietilamina, isopropilamina. Se da un ejemplo para clorhidrato de piridina como complejo de aminoácido, sin embargo se utilizan juntos con  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$  como el agente de sulfonilación.

5 El objeto novedoso de la presente invención así es la sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con un agente de sulfinilación seleccionado de ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico y un trifluorometilsulfinato alcalino o sal de metal alcalinotérreo y mezclas del ácido y/o las sales, en la presencia de por lo menos un complejo de aminoácido en donde las aminas se seleccionan de aminas terciarias y los ácidos se seleccionan de ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico y derivados de ácido sulfónico, y con la adición de un agente de halogenación.

Se puede describir un esquema de reacción como sigue:



10 El agente de sulfinilación se selecciona preferiblemente de ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico, sal de sodio trifluorometilsulfinato, sal de potasio trifluorometilsulfinato, y mezclas de estos.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, sal de sodio trifluorometilsulfinato se utiliza como el agente de sulfinilación.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, sal de potasio trifluorometilsulfinato se utiliza como el agente de sulfinilación.

15 De acuerdo con todavía otra realización preferida de la presente invención, ácido trifluorometilsulfínico se utiliza como el agente de sulfinilación.

De acuerdo con todavía otra realización preferida de la presente invención, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico se utiliza como el agente de sulfinilación.

20 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, una mezcla de las sales de trifluorometilsulfinato de sodio y potasio, en una relación de mezcla de 0,01: 99,99 % en peso a 50: 50 % en peso se utiliza como el agente de sulfinilación.

Preferiblemente, se utilizan 1.0 a 1.35 equivalentes molares, más preferiblemente 1.2 equivalentes molares, del agente de sulfinilación con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

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

El agente de halogenación se selecciona de tionilcloruro, tionilbromuro, fosforoxiclururo, oxalilcloruro, fosgeno, trifosgeno ((CCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)), cloroformatos, fosforpentacloruro, fosfortricloruro, triclorometilclorometanoato, y cloruro de ácido xilenosulfónico.

30 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se utiliza un agente de cloración como el agente de halogenación. Preferiblemente, se utilizan tionilcloruro o fosforoxiclururo como el agente de cloración.

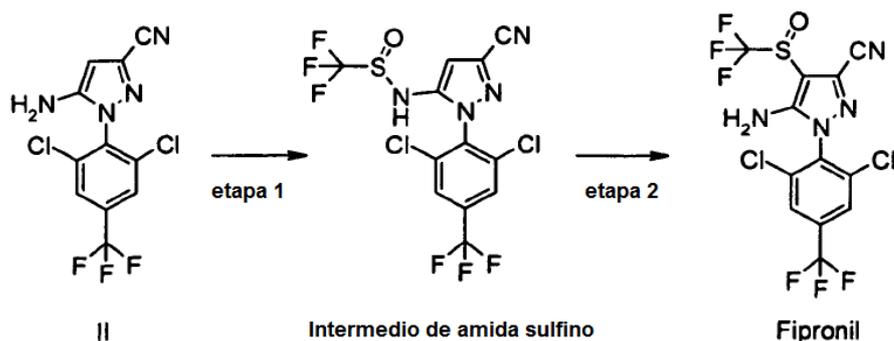
De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, se utiliza fosforoxiclururo como el agente de cloración.

Más preferiblemente, se utiliza tionilcloruro como el agente de cloración.

Preferiblemente, se utilizan 1.15 a 1.35 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1.2 equivalentes molares, del agente de halogenación con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

5 Encontramos que la elección del complejo de aminoácido cumple una función clave en la sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo. Las propiedades críticas que influyen en la reacción de sulfinilación son propiedades estéricas (volumen) y peso molecular, y también valores pK y solubilidad.

La reacción de sulfinilación de la presente invención es una síntesis de un tazón de una reacción de dos etapas. La primera etapa implica la adición del grupo  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})$  al grupo amino del anillo pirazol. En una segunda etapa, se forma fipronil por medio de una redistribución Thia-Fries:



10 El complejo de aminoácido tiene dos funciones en esta reacción de dos etapas: (1) cuando se utilizan sulfinilatos como agentes de sulfinilación, cataliza la activación del sulfinilato con el agente de halogenación por medio de la formación del intermedio de ácido sulfínico. Para esto, se necesitan cantidades catalíticas de 0,01 a 1,0 equivalentes molares del complejo de aminoácido con relación al compuesto pirazol II. (2) Acelera la redistribución Thia-Fries y tiene una influencia significativa en la selectividad. Con el fin de obtener rendimientos altos y alta pureza, las cantidades generales de aproximadamente 1 equivalentes molares de complejo de aminoácido con relación al compuesto pirazol II se utilizan en forma ventajosa para dos etapas.

20 Se prefieren complejos de aminoácido que exhiben bajo o esencialmente no exhiben higroscopicidad, como el proceso sulfinilación de la presente invención se conduce ventajosamente en la ausencia esencial de agua (es decir por debajo de 5 a 100 ppm de agua).

25 Las aminas terciarias preferidas son aminas alquilo tal como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, tributilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, diisopropil etil amina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), metil morfolino, etil morfolino, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, o metildibencilamina; o aminas aromáticas tal como piridina, DMAP (dimetilaminopiridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, o piperazina.

30 En una realización preferida adicional, la amina terciaria se selecciona de trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, diisopropilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), metil morfolino, etil morfolino, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, y metildibencilamina, DMAP (dimetilaminopiridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, y piperazina.

En otra realización preferida, la amina terciaria se selecciona de trimetilamina, trietilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, metil morfolino, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, metildibencilamina, y piridina.

35 Especialmente se prefieren trimetilamina, trietilamina, dimetil etil amina, dimetil n-propil amina, o piridina. Se prefieren más trietilamina y piridina. En una realización muy preferida, la amina es trietilamina. También, en una realización muy preferida la amina es piridina. También, en una realización muy preferida la amina es trimetilamina. También, en una realización muy preferida por lo menos uno de los grupos alquilo unidos al átomo de nitrógeno de la amina es un grupo metilo. También, en una realización muy preferida el átomo de nitrógeno del grupo amina es  $\text{sp}^3$  hibridado, es decir no forma un enlace doble a un átomo vecino.

40 Los ácidos preferidos del complejo de aminoácido para uso en la presente invención son ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o derivados de ácido sulfónico tal como ácidos sulfónicos

5 aromáticos, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-etil ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido xileno sulfónico, ácido 2,3-dimetilbenceno sulfónico, ácido 2,4-dimetilbenceno sulfónico, ácido 2,5-dimetilbenceno sulfónico, ácido 2,6-dimetilbenceno sulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, mezclas de dos o más de los isómeros de ácidos dimetilbenceno sulfónicos, o ácido mesitileno sulfónico; o ácidos alquil sulfónicos, por ejemplo ácido metano sulfónico o ácido canforsulfónico; o ácidos haloalquilsulfónicos, por ejemplo ácido trifluorometilsulfónico.

10 Los ácidos más preferidos del complejo de aminoácido para uso en la presente invención son ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, o derivados de ácido sulfónico tal como ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido xileno sulfónico, ácido mesitileno sulfónico; o ácidos alquil sulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico; o ácidos haloalquilsulfónicos, por ejemplo ácido trifluorometilsulfónico.

Especialmente se prefieren ácidos con un valor pK por debajo de 2.

A partir de la elección de los complejos de aminoácido como se utiliza en la presente invención, se utilizan aquellos con un pKa por debajo de 6, preferiblemente 5, y por encima de 10.

15 Los ácidos más preferidos son ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido xileno sulfónico, o ácido benceno sulfónico.

El ácido más preferido con respecto al rendimiento optimizado es ácido clorhídrico.

Los complejos de aminoácido preferidos Q se enumeran en la Tabla 1 que sigue.

Tabla 1

No.	Amina	Ácido
Q-1	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HF
Q-2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl
Q-3	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HBr
Q-4	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HI
Q-5	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ácido p-tolueno sulfónico
Q-6	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ácido benceno sulfónico
Q-7	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ácido xileno sulfónico
Q-8	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ácido metano sulfónico
Q-9	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ácido trifluorometil sulfónico
Q-10	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Ácido mesitileno sulfónico
Q-11	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HF
Q-12	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HCl
Q-13	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HBr
Q-14	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HI

## ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-15	$N(CH_2CH_3)_3$	Ácido p-tolueno sulfónico
Q-16	$N(CH_2CH_3)_3$	Acido benceno sulfónico
Q-17	$N(CH_2CH_3)_3$	Ácido xileno sulfónico
Q-18	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido metano sulfónico
Q-19	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-20	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido mesitileno sulfónico
Q-21	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	HF
Q-22	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	HCl
Q-23	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	HBr
Q-24	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	HI
Q-25	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido p-tolueno sulfónico
Q-26	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido benceno sulfónico
Q-27	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido xileno sulfónico
Q-28	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido metano sulfónico
Q-29	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-30	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido mesitileno sulfónico
Q-31	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	HF
Q-32	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	HCl
Q-33	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	HBr
Q-34	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	HI
Q-35	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido p-tolueno sulfónico
Q-36	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido benceno sulfónico
Q-37	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido xileno sulfónico
Q-38	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido metano sulfónico
Q-39	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-40	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido mesitileno sulfónico

ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-41	$N[CH(CH_3)_2]_3$	HF
Q-42	$N[CH(CH_3)_2]_3$	HCl
Q-43	$N[CH(CH_3)_2]_3$	HBr
Q-44	$N[CH(CH_3)_2]_3$	HI
Q-45	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido p-tolueno sulfónico
Q-46	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido benceno sulfónico
Q-47	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido xileno sulfónico
Q-48	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido metano sulfónico
Q-49	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-50	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido mesitileno sulfónico
Q-51	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HF
Q-52	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HCl
Q-53	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HBr
Q-54	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HI
Q-55	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido p-tolueno sulfónico
Q-56	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido benceno sulfónico
Q-57	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido xileno sulfónico
Q-58	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido metano sulfónico
Q-59	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-60	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido mesitileno sulfónico
Q-61	DBU	HF
Q-62	DBU	HCl
Q-63	DBU	HBr
Q-64	DBU	HI
Q-65	DBU	ácido p-tolueno sulfónico
Q-66	DBU	ácido benceno sulfónico

ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-67	DBU	ácido xileno sulfónico
Q-68	DBU	ácido metano sulfónico
Q-69	DBU	ácido trifluorometil sulfónico
Q-70	DBU	ácido mesitileno sulfónico
Q-71	DBN	HF
Q-72	DBN	HCl
Q-73	DBN	HBr
Q-74	DBN	HI
Q-75	DBN	ácido p-tolueno sulfónico
Q-76	DBN	ácido benceno sulfónico
Q-77	DBN	ácido xileno sulfónico
Q-78	DBN	ácido metano sulfónico
Q-79	DBN	ácido trifluorometil sulfónico
Q-80	DBN	ácido mesitileno sulfónico
Q-81	metil morfolino	HF
Q-82	metil morfolino	HCl
Q-83	metil morfolino	HBr
Q-84	metil morfolino	HI
Q-85	metil morfolino	ácido p-tolueno sulfónico
Q-86	metil morfolino	ácido benceno sulfónico
Q-87	metil morfolino	ácido xileno sulfónico
Q-88	metil morfolino	ácido metano sulfónico
Q-89	metil morfolino	ácido trifluorometil sulfónico
Q-90	metil morfolino	ácido mesitileno sulfónico
Q-91	etil morfolino	HF
Q-92	etil morfolino	HCl

## ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-93	etil morfolino	HBr
Q-94	etil morfolino	HI
Q-95	etil morfolino	ácido p-tolueno sulfónico
Q-96	etil morfolino	ácido benceno sulfónico
Q-97	etil morfolino	ácido xileno sulfónico
Q-98	etil morfolino	ácido metano sulfónico
Q-99	etil morfolino	ácido trifluorometil sulfónico
Q-100	etil morfolino	ácido mesitileno sulfónico
Q-101	N,N-dimetilanilina	HF
Q-102	N,N-dimetilanilina	HCl
Q-103	N,N-dimetilanilina	HBr
Q-104	N,N-dimetilanilina	HI
Q-105	N,N-dimetilanilina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-106	N,N-dimetilanilina	ácido benceno sulfónico
Q-107	N,N-dimetilanilina	ácido xileno sulfónico
Q-108	N,N-dimetilanilina	ácido metano sulfónico
Q-109	N,N-dimetilanilina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-110	N,N-dimetilanilina	ácido mesitileno sulfónico
Q-111	metil piperidina	HF
Q-112	metil piperidina	HCl
Q-113	metil piperidina	HBr
Q-114	metil piperidina	HI
Q-115	metil piperidina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-116	metil piperidina	ácido benceno sulfónico
Q-117	metil piperidina	ácido xileno sulfónico
Q-118	metil piperidina	ácido metano sulfónico

ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-119	metil piperidina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-120	metil piperidina	ácido mesitileno sulfónico
Q-121	metil pirrolidina	HF
Q-122	metil pirrolidina	HCl
Q-123	metil pirrolidina	HBr
Q-124	metil pirrolidina	HI
Q-125	metil pirrolidina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-126	metil pirrolidina	ácido benceno sulfónico
Q-127	metil pirrolidina	ácido xileno sulfónico
Q-128	metil pirrolidina	ácido metano sulfónico
Q-129	metil pirrolidina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-130	metil pirrolidina	ácido mesitileno sulfónico
Q-131	metil dibencil amina	HF
Q-132	metil dibencil amina	HCl
Q-133	metil dibencil amina	HBr
Q-134	metil dibencil amina	HI
Q-135	metil dibencil amina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-136	metil dibencil amina	ácido benceno sulfónico
Q-137	metil dibencil amina	ácido xileno sulfónico
Q-138	metil dibencil amina	ácido metano sulfónico
Q-139	metil dibencil amina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-140	metil dibencil amina	ácido mesitileno sulfónico
Q-141	piridina	HF
Q-142	piridina	HCl
Q-143	piridina	HBr
Q-144	piridina	HI

## ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-145	piridina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-146	piridina	ácido benceno sulfónico
Q-147	piridina	ácido xileno sulfónico
Q-148	piridina	ácido metano sulfónico
Q-149	piridina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-150	piridina	ácido mesitileno sulfónico
Q-151	DMAP	HF
Q-152	DMAP	HCl
Q-153	DMAP	HBr
Q-154	DMAP	HI
Q-155	DMAP	ácido p-tolueno sulfónico
Q-156	DMAP	ácido benceno sulfónico
Q-157	DMAP	ácido xileno sulfónico
Q-158	DMAP	ácido metano sulfónico
Q-159	DMAP	ácido trifluorometil sulfónico
Q-160	DMAP	ácido mesitileno sulfónico
Q-161	colidina	HF
Q-162	colidina	HCl
Q-163	colidina	HBr
Q-164	colidina	HI
Q-165	colidina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-166	colidina	ácido benceno sulfónico
Q-167	colidina	ácido xileno sulfónico
Q-168	colidina	ácido metano sulfónico
Q-169	colidina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-170	colidina	ácido mesitileno sulfónico

## ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-171	lutidina	HF
Q-172	lutidina	HCl
Q-173	lutidina	HBr
Q-174	lutidina	HI
Q-175	lutidina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-176	lutidina	ácido benceno sulfónico
Q-177	lutidina	ácido xileno sulfónico
Q-178	lutidina	ácido metano sulfónico
Q-179	lutidina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-180	lutidina	ácido mesitileno sulfónico
Q-181	pirimidina	HF
Q-182	pirimidina	HCl
Q-183	pirimidina	HBr
Q-184	pirimidina	HI
Q-185	pirimidina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-186	pirimidina	ácido benceno sulfónico
Q-187	pirimidina	ácido xileno sulfónico
Q-188	pirimidina	ácido metano sulfónico
Q-189	pirimidina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-190	pirimidina	ácido mesitileno sulfónico
Q-191	pirazina	HF
Q-192	pirazina	HCl
Q-193	pirazina	HBr
Q-194	pirazina	HI
Q-195	pirazina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-196	pirazina	ácido benceno sulfónico

ES 2 422 296 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-197	pirazina	ácido xileno sulfónico
Q-198	pirazina	ácido metano sulfónico
Q-199	pirazina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-200	pirazina	ácido mesitileno sulfónico
Q-201	piperazina	HF
Q-202	piperazina	HCl
Q-203	piperazina	HBr
Q-204	piperazina	HI
Q-205	piperazina	ácido p-tolueno sulfónico
Q-206	piperazina	ácido benceno sulfónico
Q-207	piperazina	ácido xileno sulfónico
Q-208	piperazina	ácido metano sulfónico
Q-209	piperazina	ácido trifluorometil sulfónico
Q-210	piperazina	ácido mesitileno sulfónico
Q-211	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	HF
Q-212	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	HCl
Q-213	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	HBr
Q-214	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	HI
Q-215	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido p-tolueno sulfónico
Q-216	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido benceno sulfónico
Q-217	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido xileno sulfónico
Q-218	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido metano sulfónico
Q-219	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-220	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido mesitileno sulfónico
Q-221	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	HF
Q-222	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	HCl

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-223	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	HBr
Q-224	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	HI
Q-225	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido p-tolueno sulfónico
Q-226	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido benceno sulfónico
Q-227	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido xileno sulfónico
Q-228	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido metano sulfónico
Q-229	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-230	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido mesitileno sulfónico
Q-231	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	HF
Q-232	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	HCl
Q-233	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	HBr
Q-234	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	HI
Q-235	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido p-tolueno sulfónico
Q-236	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido benceno sulfónico
Q-237	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido xileno sulfónico
Q-238	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido metano sulfónico
Q-239	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido trifluorometil sulfónico
Q-240	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido mesitileno sulfónico

Se prefieren los complejos de aminoácido en donde el ácido es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, especialmente ácido clorhídrico.

- 5 También, se prefieren los complejos de aminoácidos en donde el ácido es ácido p-tolueno sulfónico, ácido benceno sulfónico, o ácido xileno sulfónico.

Se prefieren los complejos de aminoácidos Q-2, Q-5, Q-12, Q-17, Q-22, Q-32, Q-42, Q-52, Q-142, Q-145, Q-147, Q-162, Q-165, Q-172, Q-175, Q-212, Q-215, Q-222, Q-225, Q-232, y Q-235.

- 10 Incluso se prefieren más los complejos de aminoácidos Q-2, Q-5, Q-6, Q-7, Q-12, Q-82, Q-85, Q-86, Q-87, Q-102, Q-105, Q-106, Q-107, Q-112, Q-115, Q-116, Q-117, Q-122, Q-125, Q-126, Q-127, Q-132, Q-135, Q-136, Q-137, Q-142, Q-145, Q-146, Q-147, Q-212, Q-215, Q-216, Q-217, Q-222, Q-225, Q-226, Q-227, Q-232, Q-235, Q-236, y Q-237.

Se prefieren más los complejos de aminoácidos Q-2, Q-5, Q-6, Q-7, Q-12, Q-142, Q-145, Q-146, Q-147, Q-212, Q-215, Q-216, Q-217, Q-222, Q-225, Q-226, Q-227, Q-232, Q-235, Q-236, y Q-237.

Con respecto a su uso en el proceso de la invención, las combinaciones de agente de sulfinilación y complejo de aminoácido dadas en las tablas adelante se prefieren especialmente.

Tabla 2

5 Se utiliza sal de trifluorometilsulfonato de sodio como el agente de sulfinilación, y el complejo de aminoácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 3

Se utiliza sal de trifluorometilsulfonato de potasio como el agente de sulfinilación, y el complejo de aminoácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 4

10 Se utiliza ácido trifluorometilsulfínico como el agente de sulfinilación, y el complejo de aminoácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 5

Se utiliza anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico como el agente de sulfinilación, y el complejo de aminoácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

15 Tabla 6

Una mezcla de sal de trifluorometilsulfonato de sodio y potasio en una relación de mezcla de 0,01: 99,99 % en peso a 50: 50 % en peso se utiliza como el agente de sulfinilación, y el complejo de aminoácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

20 También, en una realización adicional de la presente invención, se puede utilizar un ácido de Lewis tal como  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $CaCl_2$ ,  $ZnCl_2$ ,  $BF_3$ ,  $TiCl_4$ , o  $ZrCl_4$  en el intercambio para los ácidos protónicos mencionados anteriormente.

Puede ser ventajoso agregar el complejo de aminoácido en dos porciones, una porción para la etapa 1 y una porción después de la adición del pirazol de la fórmula II.

25 Puede ser ventajoso utilizar dos complejos de aminoácidos diferentes durante el curso de la reacción. Por ejemplo, el primer complejo de aminoácido se puede agregar en la etapa 1 en cantidades de 0,2 a 1 equivalentes molares con relación a pirazol II, catalizar la activación del sulfinilato con el agente de halogenación. Después de la adición del pirazol de la fórmula II, en la etapa 2, la redistribución Thia-Fries, se agrega un segundo complejo de aminoácido diferente del primero, en cantidades de 0,2 a 1 equivalentes molares con relación al pirazol II.

30 Preferiblemente, se utilizan 1.4 a 2.2 equivalentes molares, más preferiblemente 1.5 a 1.8 equivalentes molares, del complejo de aminoácido de acuerdo con la presente invención con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo.

Cuando el agente de sulfinilación es ácido trifluorometilsulfínico o una mezcla que contiene ácido trifluorometilsulfínico, la cantidad molar de complejo de aminoácido que es equivalente molar a la cantidad molar de ácido trifluorometilsulfínico se genera preferiblemente in situ mediante la adición de amina, y la cantidad molar restante para obtener los equivalentes molares 1.4 a 2.2 requeridos se agrega como el complejo de aminoácido.

35 En una realización preferida, el complejo de aminoácido se seca antes de su uso hasta que está esencialmente libre de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua en el sólido no excede 5 ppm a 100 ppm.

40 Los aditivos adicionales se pueden agregar ventajosamente a la mezcla de reacción, tal como fluoruro de potasio, pentafluorofenol, dimetilformamida, o 2,4-dinitrofenol. Estos aditivos se agregan preferiblemente a la mezcla de reacción o solución o suspensión de los materiales de partida, respectivamente, antes o al inicio de la reacción. Más preferiblemente, los aditivos se agregan a una temperatura baja de 5° C a 10° C.

En una realización preferida, 0.1 a 1.5 equivalentes molares de fluoruro de potasio con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo se agregan a la mezcla de reacción o solución o suspensión de los materiales de partida, respectivamente, de 5° C a 10° C a o antes del inicio de la reacción.

Es ventajoso agregar pentafluorofenol, dimetilformamida, o 2,4-dinitrofenol en cantidades catalíticas en 0.10 equivalentes molares con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

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

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

- los hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, opcionalmente halogenados tal como hidrocarburos orgánicos aromáticos, por ejemplo tolueno, xileno, trifluorometilbenceno, benceno, nitrobenzono, monoclorobenceno, diclorobenceno, y etilbenceno, preferiblemente tolueno y xileno, más preferiblemente tolueno; o hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, opcionalmente halogenados tal como hexano, ciclohexano, bencina, 1,2 dicloroetano, 10 diclorometano, triclorometano (cloroformo), tetraclorocarbono, preferiblemente 1,2 dicloroetano, diclorometano, triclorometano; y

- éteres, por ejemplo dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano o dimetil- o dietiléter de etilenglicol; y

- cetonas, por ejemplo acetona o butanona; y

15 - nitrilos, por ejemplo acetonitrilo o propionitrilo; y

- amidas, por ejemplo dimetilformamida, DMI (1,3-Dimetil-2-Imidazolidinon), dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; y

- sulfóxidos, por ejemplo dimetilsulfóxido.

20 En una realización preferida, se utilizan disolventes que están esencialmente libres de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua en el disolvente no excede 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.

25 En una realización preferida, se utilizan un total de 3.0 a 8.0 equivalentes molares, más preferiblemente 4.0 a 7.5 equivalentes molares, y más preferiblemente 4.5 a 6.5 equivalentes molares del disolvente con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo. Esto maximiza relativamente la alta concentración de los materiales de partida la conversión al intermedio sulfinamida.

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

30 De manera general, 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 aminoácido, el agente de sulfinilación y el agente de cloración de manera general se puede seleccionar libremente.

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

35 El agente de halogenación no se agrega preferiblemente a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol- 3-carbonitrilo en la ausencia del complejo de aminoácido o el agente de sulfinilación en la mezcla de reacción. En una realización preferida, el agente de halogenación se disuelve el disolvente y se agrega a una mezcla de reacción que contiene 5- amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo, complejo de aminoácido y el agente de sulfinilación, se disuelven o se suspenden, respectivamente, en el disolvente.

40 En una realización preferida, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se combina con una mezcla que contiene el agente de sulfinilación, el complejo de aminoácido y el agente de halogenación. En este caso, puede ser ventajoso incluir una primera porción (igual a aproximadamente 1 molar equivalente con relación un compuesto II) del agente de halogenación en la mezcla que contiene el agente de sulfinilación, el complejo de aminoácido y el agente de halogenación y luego agregar la segunda porción (igual aproximadamente 45 0,1 a 0,2 equivalentes molares con relación al compuesto II) después de la adición del compuesto II y agitación durante aproximadamente 30 a 60 minutos y antes de elevar brevemente la temperatura de 30 a 50° C.

Cuando el agente de sulfinilación es ácido trifluorometilsulfínico, se prefiere agregar simultáneamente el ácido trifluorometilsulfínico y el agente de halogenación a una solución o suspensión del complejo de aminoácido, 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.

- 5 En otra realización preferida, una mezcla disuelta o suspendida del agente de sulfinilación, el complejo de aminoácido y el agente de halogenación en el disolvente (preferiblemente tolueno) se enfría a aproximadamente 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 a aproximadamente 90° C a 110° C se combina con la mezcla fría.

- 10 En una realización preferida, después de la combinación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo, el agente de sulfinilación, el complejo de aminoácido, y el agente de cloración, la temperatura se eleva a 30° C a 55° C dentro de 5 a 60 minutos.

- 15 Se prefiere también para mantener la temperatura de la reacción de -20° C a 10° C durante 5 a 60 minutos, preferiblemente 20 a 40 minutos, seguido por elevar la temperatura de 30° C a 55° C en un índice de 5°C / min a 45°C / min. Preferiblemente, con el fin de obtener productos de alta pureza, la mezcla de reacción se eleva a una temperatura no por encima de 35° C. Cuando el agente de sulfinilación es o contiene CF<sub>3</sub>S(O)OH, la temperatura de reacción inicial preferiblemente es -20° C a 5° C, en el caso de trifluorometilsulfinato alcalino o sal de metal alcalinotérreo, la temperatura de reacción inicial preferiblemente es -5° C a 10° C.

- 20 El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, el control de la temperatura durante el proceso, y los diferentes reactivos y disolventes. El artesano experto será capaz de determinar el tiempo de reacción apropiado con el fin de lograr el rendimiento y la pureza deseada. Normalmente, el tiempo de reacción será aproximadamente 5 a 15 horas, preferiblemente 10 a 15 horas.

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

- 25 Después de la terminación de la reacción, se puede aislar fipronil al emplear métodos convencional tal como apagar la reacción con carbonatos de hidrógeno, tal como NaHCO<sub>3</sub>, carbonatos tal como NaCO<sub>3</sub>, o hidróxidos, tal como NaOH, extraer fipronil con un solvente orgánico no polar tal como acetato de etilo o metil-tert.-butiléter, lavar el extracto, por ejemplo con carbonatos de hidrógeno tal como NaHCO<sub>3</sub>, concentrar el extracto, por ejemplo in vacuo, cristalización de fipronil, y similares. El fipronil aislado se puede purificar mediante una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, si es necesario.

- 30 La cristalización del producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo se conduce normalmente de una solución en un disolvente no polar, inerte, preferiblemente aromático con sustituyentes no reactivos 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 de 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-propil benceno, n-propil benceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, tert.-butil benceno, sec.-butil benceno, iso-butil benceno, n-butil benceno, 1,3-diisopropilbenceno, 1,4-diisopropilbenceno, 2-nitrotolueno, 3-nitrotolueno, 4-nitrotolueno, nitrobenceno, benzonitrilo, mesitileno, trifluorometil benceno, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetona, alcoholes tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol, o tert-butanol, o mezclas de los mismos, preferiblemente de una solución en monoclorobenceno, diclorobenceno, etilbenceno o tolueno.

Preferiblemente, la cristalización se hace a partir de monoclorobenceno.

Preferiblemente, el cristalización se hace de diclorobenceno.

Preferiblemente, el cristalización se hace de etilbenceno.

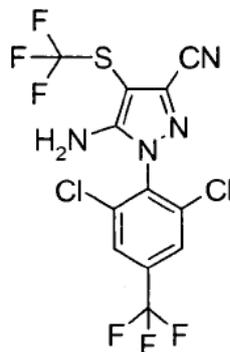
Preferiblemente, el cristalización se hace de tolueno.

- 45 Puede ser ventajoso agregar aproximadamente 1 a 30 por ciento de un disolvente polar tal como cetonas, amidas, alcoholes, ésteres o éteres, preferiblemente ésteres, cetonas o éteres, tal como acetona, metil cetona, pentan-2-ona, dietilcetona, 4-metil-2-pentanona, 3-metilbutan-2-ona, tert-butil-metil-cetona, ciclohexanona, metilacetato, etilacetato, isopropilacetato, N-butilacetato, isobutilacetato, dietilcarbonato, 2-butoxiethylacetato, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, nitrometano, nitroetano, agua, etanol, metanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, tert-butanol, 2-metil-propan-1-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-3-ol, 2-metil butan-1-ol, 3-metil butan-1-ol, 1,2-etanodiol, 1,3-propandiol, 1,2-propandiol, ciclohexanol, dioxano, tetrahidrofurano, dietiléter, metil tert.-butil éter, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, o mezclas de los mismos.

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

La purificación del producto crudo también se puede lograr por medio de filtración sobre carbón o sílice o lavar con agua.

- 5 Cuando se obtiene de acuerdo con el proceso de la invención, el producto obtenido fipronil en la mezcla de reacción cruda antes de cristalización contiene menos de 3,0 % en peso, calculado sin disolvente, del compuesto F, un subproducto biológicamente activo, típico de la síntesis de fipronil.



Compuesto F

- 10 Después de la purificación del producto crudo mediante métodos adecuados tal como lavado y (re) cristalización, fipronil obtenido mediante el proceso de la invención contiene menos de 1.0 % en peso del compuesto F.

Además, el fipronil del producto obtenido contiene menos de 10 ppm de compuesto D que es un subproducto común del proceso industrial actualmente a gran escala como se describe por ejemplo en el documento WO 01/30760, incluso después de purificación. Fipronil cuando se prepara mediante el proceso de la invención en una atmósfera inerte contiene menos de 200 ppm de compuestos que contiene azufre en su estado de oxidación (IV). También está libre del compuesto E que puede aparecer normalmente como subproducto del proceso industrial actual.

- Adicionalmente, el fipronil de producto obtenido también libre de ácido trifluoroacético, que es un reactivo utilizado en el proceso industrial actual.

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

### Ejemplos

Los HPLC se toman en un Hewlett Packard HP 1200, Chemstation, equipado con una columna J'Sphere ODS-H80, 4 mm, 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,

25

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

Los rendimientos dados por debajo están en mol por ciento del producto cristalino purificado obtenido después de procesamiento. La pureza se da en porcentaje en peso del sólido obtenido.

- 30 **Ejemplo 1:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trietilamina, trifluorometilsulfonato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se pone trifluorometilsulfonato de sodio secado al vacío (4.29 g, 27.5 mmol), clorhidrato de trietilamina secado al vacío (5.16 g, 37.5 mmol), y 13 mL de tolueno anhidro (6.5 equivalentes molares con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo) bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar de 0° C a 5 °C con un baño de hielo, se agrega lentamente tionilcloruro (3.57 g, 30 mmol) mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 5° C. Después de agitar durante otros 30 min, se agrega 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1 H-pirazol-3-carbonitrilo secado al vacío (8.03 g, 25 mmol, 99 % de pureza) a 5° C, y la mezcla de reacción se calienta a 50° C dentro de 5 min mediante un baño de agua precalentado. La temperatura de 50° C se mantiene durante otras 6 horas antes de detener la reacción con 50 mL de solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada.

La suspensión resultante se diluye con 30 mL de acetato de etilo. Después de la fase de separación la capa orgánica se lava una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se concentra bajo presión reducida hasta secado. El producto crudo se cristaliza al poner reflujo tolueno (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (8.06 g, 70 % de rendimiento, 94 % de pureza mediante HPLC cuantitativo). <sup>1</sup>H-RMN (Bruker DRX-500, d<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm]: 8.33 (s), 7.57 (s).

**Ejemplo 2:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trietilamina, trifluorometilsulfonato de potasio y tionilcloruro

Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 cuellos equipado con una de agitación magnética y un termómetro se ponen en trifluorometilsulfonato de potasio secado en vacío (4.73 g, 27.5 mmol), clorhidrato de trietilamina secado al vacío (5.16 g, 37.5 mmol), tionilcloruro (3.57 g, 30 mmol), y 15 mL de tolueno anhidro bajo una atmósfera de argón. La reacción se conduce adicionalmente como se describió anteriormente para el ejemplo 1.

El producto crudo se cristaliza al poner en reflujo clorobenceno (100 g) proporcionando el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (7.44 g, 66 % de rendimiento, 96 % de pureza mediante HPLC cuantitativo). <sup>1</sup>H-RMN (Bruker DRX-500, d<sup>6</sup>-DMSO): δ [ppm]: 8.33 (s), 7.57 (s).

**Ejemplo 3:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo por medio la adición de una mezcla de trifluorometilsulfonato de sodio, clorhidrato de trietilamina y tionilcloruro a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo

Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se ponen en trifluorometilsulfonato de sodio secado al vacío (4.29 g, 27.5 mmol), clorhidrato de trietilamina secado al vacío (5.16 g, 37.5 mmol), y 10 g de tolueno anhidro bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar a 0 - 5 °C con baño de hielo se agrega tionilcloruro (3.57 g, 30 mmol) mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. Después de agitar durante otros 30 min se agrega solución fría de ácido sulfínico una vez a una suspensión agitada de 5-amino-1-(2,6- dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1 H-pirazol-3-carbonitrilo secado al vacío (8.03 g, 25 mmol, 99 % de pureza) en 5 g de tolueno con una temperatura de 50 °C. La temperatura de 50 °C se mantiene durante otras 5 horas antes de detener la reacción con 50 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

La suspensión resultante se diluye con 30 mL de acetato de etilo. Después de la separación de fase se lava la capa orgánica una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se concentra bajo presión reducida hasta secado. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) proporcionando el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (7.25 g, 63 % de rendimiento, 94 % de pureza mediante HPLC cuantitativo). <sup>1</sup>H-RMN (Bruker DRX-500, d<sup>6</sup>-DMSO): δ [ppm]: 8.33 (s), 7.57 (s).

**Ejemplo 4:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trietilamina, ácido trifluorometilsulfínico y tionilcloruro

Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se ponen en ácido trifluorometilsulfínico (3.69 g, 27.5 mmol), trietilamina anhidra (2.78 g, 27.5 mmol), y 10 g de tolueno anhidro bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar a 0 - 5 °C con un baño de hielo se agrega tionilcloruro (3.57 g, 30 mmol) mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 5 °C. Después de agitar durante otros 30 min, la solución de ácido sulfínico fría se agrega de una vez a una suspensión agitada de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1 H-pirazol- 3-carbonitrilo secado al vacío (8.03 g, 25 mmol, 99 % de pureza) y clorhidrato de trietilamina secado al vacío (1.38 g, 10.0 mmol) en 5 g de tolueno anhidro en un segundo matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro tiene una temperatura de 50 °C adentro.

La temperatura de 50° C se mantiene durante otras 6 horas antes de detener la reacción con 50 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

La suspensión resultante se diluye con 30 mL de acetato de etilo. Después de la separación de fase la capa orgánica se lava una vez con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se concentra bajo presión reducida hasta secado. El producto crudo se cristaliza desde tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. <sup>1</sup>H-RMN (Bruker DRX-500, d<sup>6</sup>-DMSO): δ [ppm]: 8.33 (s), 7.57 (s).

- 5 **Ejemplo 5:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trietilamina, trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro bajo la adición de fluoruro de potasio

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL secado al horno equipado con una barra de agitación magnética, termocupla, condensador, entrada de N<sub>2</sub>, y septo de caucho, se carga con fluoruro de potasio secado al vacío (1.53 g, 26.1 mmol), tolueno anhidro (20.1 g), trifluorometilsulfinato de sodio secado al vacío (4.53 g, 29.0 mmol), y tionilcloruro (3.76 g, 31.6 mmol) bajo nitrógeno. La solución se enfría a 0° C y se agrega lentamente clorhidrato de trietilamina (5.44g, 39.5 mmol), controlar la temperatura a menos de 10° C. Se agrega 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1 H-pirazol-3-carbonitrilo secado al vacío (8.48 g, 26.1 mmol, 99 % puro) a 0° C. La solución luego se calienta rápidamente a 50° C, en menos de 5 minutos, utilizando un baño de agua caliente. La reacción se deja agitar durante 5 hrs a 50° C antes de detener con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La suspensión resultante se diluye con 30 mL de acetato de etilo y luego se deja separar la fase. La fase acuosa se extrae con 30 mL de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con 30 ml de NaCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida hasta secado, que proporciona el compuesto del título crudo (11.6 g, 67 % de rendimiento, 68.5 % de pureza). <sup>1</sup>H-RMN (Bruker DRX-500, d<sup>6</sup>-DMSO): δ [ppm]: 8.33 (s), 7.57 (s).

- 20 **Ejemplo 6:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trietilamina, trifluorometilsulfinato de sodio y fosforoxiclururo

Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se ponen trifluorometilsulfinato de sodio (8.84 g, 55.0 mmol) y 40 mL de tolueno seco (6.8 equivalentes molares con relación a 5-amino- 1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar de 0° C a 5 ° C con un baño de hielo, se agrega lentamente fosforoxiclururo (9.20 g, 60.0 mmol) mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 5° C. Después de completar la adición de fosforoxiclururo, clorhidrato de trietilamina (10.32 g, 75.0 mmol) se agrega a 5° C. Después de agitar durante otros 30 min, se agrega 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1 H-pirazol- 3-carbonitrilo secado al vacío (16.06 g, 50 mmol, 99 % de pureza) a 5°C, y la mezcla de reacción se calienta a 50° C dentro de 5 min mediante un baño de agua precalentado. La temperatura de 50° C se mantiene durante otras 6 horas antes de detener la reacción con 100 g de 10% de solución NaHCO<sub>3</sub>. La suspensión resultante se diluye con 100 mL de acetato de etilo. Después de la fase de separación, la capa orgánica se analiza mediante HPLC cuantitativo (57.3% de rendimiento).

**Ejemplo 7:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con piridina tosilato, trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

- 35 El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 1. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (75 % de rendimiento, 94 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 8:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trimetilamina, trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno.

- 40 El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 1. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (71 % de rendimiento, 97 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 9:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de piridina, trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

- 45 El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 1. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (67 % de rendimiento, 95 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 10:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trietilamina, trifluorometilsulfinato de potasio y tionilcloruro, en 4.5 equivalentes molares de tolueno

- 50 Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se ponen trifluorometilsulfinato de potasio secado al vacío (5.16 g, 30 mmol), clorhidrato de trietilamina secado al vacío (5.16 g, 37.5 mmol), y 10.4 g de tolueno anhidro (4.5 equivalentes molares con relación a 5-amino-1-

[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo) bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar a 0° C a 5 ° C con enfriamiento externo, se agrega tionilcloruro (3.57 g, 30 mmol) dentro de 15 min mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 5° C. Después de agitar durante otros 30 min, el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1 H-pirazol-3-carbonitrilo secado al vacío (8.03 g, 25 mmol, 99 % de pureza) se agrega a 5°C, y la mezcla de reacción se mantiene a 5 °C durante 60 min y luego se calienta a 35° C dentro de 45 min. La temperatura de 35 °C se mantiene durante 3 horas antes de agregar 4.6 g de tolueno. Después de otras 7 horas a 35°C la reacción se detiene con 20 g de solución de hidróxido de sodio (10 % en peso).

La suspensión resultante se diluye con 30 mL de acetato de etilo. Después de la separación de la fase la capa orgánica se lava una vez con solución de hidróxido de sodio (10 % en peso). Después de la separación de la fase, la capa orgánica se analiza mediante HPLC cuantitativo (80.4 % de rendimiento). El producto crudo se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y tolueno que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (7.98 g, 73 % de rendimiento, 98 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 11:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con tionilcloruro, clorhidrato de trietilamina y dosificación de trifluorometilsulfinato de potasio

Dentro de un reactor de 750 mL con un agitador mecánico y un termómetro se ponen clorhidrato de trietilamina secado al vacío (51.1 g, 368 mmol), 147 g de tolueno anhidro (6.5 equivalentes molares con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro- 4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo), y tionilcloruro (35.7 g, 294 mmol) bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar a 0° C a 5 ° C con enfriamiento externo, el trifluorometilsulfinato de potasio secado al vacío (50.4 g, 296 mmol) se agrega en tres porciones iguales cada 10 min mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 5° C. Después de agitar durante otros 30 min, el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1 H-pirazol-3-carbonitrilo secado al vacío (79.5 g, 245 mmol, 99 % de pureza) se agrega a 5° C, y la mezcla de reacción se mantiene a 5 °C durante 60 min y luego se calienta a 35° C dentro de 45 min. La temperatura de 35 °C se mantiene durante otras 10 horas antes de detener la reacción con 200 g de solución de hidróxido de sodio (10 % de peso).

La suspensión resultante se diluye con 176 mL de acetato de etilo. Después de la separación de la fase la capa orgánica se lava una vez con solución de hidróxido de sodio (10 % en peso). Después de la separación de la fase, la capa orgánica se analiza mediante HPLC cuantitativo (79 % de rendimiento). El contenido del compuesto F está por debajo de 2.9 % en peso en la mezcla cruda (sin disolvente). El producto se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y tolueno que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (77.1 g, 75 % de rendimiento, 98 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 12:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con trimetilamina tosilato, trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 1. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (76 % de rendimiento, 96 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 13:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de piridina, trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 1. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (67 % de rendimiento, 95 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 14:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con trimetilamina tosilato, trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 11. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (73 % de rendimiento, 98 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 15:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con clorhidrato de trietilamina; trifluorometilsulfinato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 11. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (75 % de rendimiento, 98 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 16:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con piridina tosilato, trifluorometilsulfonato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 11. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (72 % de rendimiento, 98 % de pureza mediante HPLC cuantitativo).

**Ejemplo 17:** Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo con trietilamina tosilato, trifluorometilsulfonato de sodio y tionilcloruro, en 6.5 equivalentes molares de tolueno

El procedimiento de preparación se conduce como se describió anteriormente para el ejemplo 1. El producto crudo se cristaliza a partir de tolueno en reflujo (100 g) que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco (44 % de rendimiento, 76 % de pureza mediante HPLC cuantitativo). No se observa formación de material insoluble (como con dietilamina tosilato como el complejo de aminoácido, compare ejemplo C4 de la Tabla 3).

### Ejemplos Comparativos

Con el fin de demostrar las ventajas del proceso de la invención, se conducen los siguientes ejemplos empleado el procedimiento de preparación dado anteriormente para el ejemplo 1.

Tabla 2

No.	Agente sulfinilante	Complejo de aminoácido	Agente clorante
C1	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	clorhidrato de dimetilamina	SOCl <sub>2</sub>
C2	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	clorhidrato de dietilamina	SOCl <sub>2</sub>
C3	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	Tosilato de dietilamina	SOCl <sub>2</sub>

En estos experimentos, se demuestra que el proceso de la invención da rendimientos mayores y/o purezas mayores cuando se compara con los procesos de sulfinilación descritos en la técnica anterior. Los resultados se resumen en la Tabla 3 que sigue.

Tabla 3

Ejemplo no.	Agente de sulfinilación	Complejo de Aminoácido de	Agente Clorante	Rendimiento de Fipronil Cristalino [mol%]	Pureza de Fipronil [% en peso]	Comentarios
Exp. 8	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	clorhidrato de trimetilamina	SOCl <sub>2</sub>	71	97	
C1	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	clorhidrato de dimetilamina	SOCl <sub>2</sub>	57	84	En forma desventajosa, se forma un material insoluble que permanece a través del trabajo y la recristalización

(continuación)

Ejemplo no.	Agente de sulfinilación	Complejo de Aminoácido	de	Agente Clorante	Rendimiento de Fipronil Cristalino [mol%]	Pureza de Fipronil [% en peso]	Comentarios
Exp. 1	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	clorhidrato	de	SOCl <sub>2</sub>	70	94	
C2	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	clorhidrato dietilamina	de	SOCl <sub>2</sub>	55	84	En forma desventajosa, se forma un material insoluble que permanece a través del trabajo y la recristalización
Exp. 12	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	Tosilato trimetilamina	de	SOCl <sub>2</sub>	76	96	
C3	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	Tosilato dimetilamina	de	SOCl <sub>2</sub>	73	97	
Exp. 17	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	Tosilato trietilamina	de	SOCl <sub>2</sub>	44	76	
C4	CF <sub>3</sub> S(O)ONa	Tosilato dietilamina	de	SOCl <sub>2</sub>	65	95	En forma desventajosa, se forma un material insoluble que permanece a través del trabajo y la recristalización

Se conducen experimentos comparativos adicionales empleando el siguiente procedimiento de preparación:

- 5 A un reactor de 750 ml con un agitador mecánico y un termómetro que contiene el complejo de aminoácido (1.5 eq.), 147 g de tolueno anhidro (6.5 eq.), y 44.8 g de CF<sub>3</sub>SOCl (1.2 eq.) bajo una atmósfera de argón a 0 °C se agrega 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo secado al vacío (1 eq., 79.5 g, 245 mmol, 99 % de pureza). La mezcla de reacción se mantiene a 5 °C durante 60 min y luego se calienta a 35° C dentro de 45 min. La temperatura de 35° C se mantiene durante otras 10 horas antes de detener la reacción con 200 g de solución de hidróxido de sodio (10 % en peso).
- 10 La suspensión resultante se diluye con 176 ml de acetato de etilo. Después de la separación de la fase la capa orgánica se lava una vez con solución de hidróxido de sodio (10 % en peso). Después de la separación de la fase, la capa orgánica se analiza mediante HPLC cuantitativo. El producto se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y tolueno que proporciona el compuesto del título como un polvo cristalino blanco.

No.	Agente de sulfinilación	Complejo de aminoácido	Agente de cloración
Ca	CF <sub>3</sub> S(O)Cl	Clorhidrato de piridina	-
Cb	CF <sub>3</sub> S(O)Cl	Clorhidrato de trimetilamina	-

Estos experimentos Ca y Cb cuando se comparan con los experimentos, que se conducen como se describió anteriormente para el ejemplo 11, emplean trifluorometilsulfonato de potasio / clorhidrato de piridina /  $\text{SOCl}_2$  y trifluorometilsulfonato de potasio / clorhidrato de trimetilamina /  $\text{SOCl}_2$  como reactivos.

5 En estos experimentos, se demuestra que el proceso de la invención da rendimientos mayores y/o purezas mayores cuando se compara con los procesos de sulfinilación descritos en la técnica anterior.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para la sulfonilación de un derivado pirazol, caracterizado porque 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se hace reaccionar con un agente de sulfonilación seleccionado de ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido de ácido trifluorometilsulfínico, y un trifluorometilsulfinato alcalino o sal de metal alcalinotérreo y mezclas del ácido y/o las sales, en la presencia de por lo menos un complejo de aminoácido en donde las aminas se seleccionan de aminas terciarias y los ácidos se seleccionan de ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido xileno sulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometilsulfínico, y con la adición de un agente de halogenación.
- 10 2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agente de halogenación se selecciona de tionilcloruro, tionilbromuro, fosforoxiclururo, oxalilcloruro, fosgeno, trifosgeno ((CCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(=O)), cloroformatos, fosfopentacloruro, fosfortricloruro, triclorometilclorometanoato, y cloruro de ácido xilenosulfónico.
- 15 3. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde la amina del complejo de aminoácido se selecciona de las aminas alquilo trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, tributilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, diisopropil etil amina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), metil morfolino, etil morfolino, N,N-dimetil anilina, metil piperidina, metil pirrolidina, metil dibencil amina, y las aminas piridina aromáticas, DMAP (dimetilamino piridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, y piperazina.
- 20 4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la amina del complejo de aminoácido se selecciona de trimetilamina, trietilamina, dimetil etil amina, dimetil n-propil amina o piridina, preferiblemente de trimetilamina, trietilamina y piridina.
- 5 5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde por lo menos uno de los grupos alquilo unidos al átomo de nitrógeno de la amina es un grupo metilo.
- 25 6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el átomo de nitrógeno del grupo amina es sp<sup>3</sup> hibridado y no forma un enlace doble con el átomo vecino.
- 7 7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido del complejo de aminoácido se selecciona de ácido clorhídrico y ácido p-toluenosulfónico.
8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el agente de sulfonilación se selecciona de ácido trifluorometilsulfínico, sal de sodio trifluorometilsulfinato, sal de potasio trifluorometilsulfinato, y mezclas de estos.
- 30 9. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde la reacción se conduce en un disolvente orgánico seleccionado de tolueno, benceno, xileno, trifluorometilbenceno, monoclorobenceno, diclorobenceno, y etilbenceno.
- 35 10. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde se utilizan 1.4 a 2.2 equivalentes molares del complejo de aminoácido con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1 H-pirazol-3-carbonitrilo.
11. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde se utilizan 1.15 a 1.35 equivalentes molares del agente de halogenación con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
- 40 12. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde se utilizan 1.0 a 1.35 equivalentes molares del agente de halogenación con relación a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
13. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde el producto de reacción 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfenil)-pirazol-3-carbonitrilo se cristaliza a partir de una solución de monoclorobenceno, diclorobenceno, etilbenceno o tolueno.
- 45 14. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde en una etapa adicional, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfenil)-pirazol-3-carbonitrilo se formula en una composición pesticida.

15. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde en una etapa adicional, 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 veterinariamente aceptable.