

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 297**

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 07822223 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2084137**

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

30 Prioridad:

**10.11.2006 US 865178 P**

**24.04.2007 US 913646 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 2 422 297 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 de pirazol

La presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la sulfinilación de un derivado de pirazol, caracterizado porque el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II), se hace reaccionar con un agente de sulfinilación S, en presencia de al menos un complejo de amina-ácido, en donde la amina o las aminas se seleccionan de aminas secundarias y/o terciarias y el o los ácidos se seleccionan del ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico y derivados del ácido sulfónico, y con la adición de un agente de halogenación, en donde

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 flúor, cloro, bromo, yodo, un grupo hidroxilo, o una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del grupo hidroxilo; o mezclas de estos,

en donde la temperatura de la mezcla de reacción en ningún momento exceda  $39^\circ\text{C}$ .

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

La sulfinilación directa de diversas moléculas orgánicas (sin incluir los derivados del 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. Likewise, C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, Synlett 2001, p. 550-552 enseña que la sulfinilación directa de compuestos aromáticos tiene lugar mediante  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$  o  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$  en presencia del ácido triflico ( $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ ).

Los procesos para la sulfinilación directa del 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), Sum 69 (2004), no. de serie 1008-1542 (2004) 02-0018-03.

En EP 668 269, se ha descrito la sulfinilación del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con el 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 el fosgeno, cloroformatos,  $\text{PCl}_5$  y  $\text{SOCl}_2$ . Se describe que un reactivo ("compuesto C") elegido del grupo que consiste de los tosilatos, clorhidratos 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 puede adicionar para completar la reacción. La reacción se puede realizar a temperaturas de 30 a  $55^\circ\text{C}$ . Se dan ejemplos para las siguientes combinaciones de reactivos y temperaturas:

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ , p-tosilato de dimetilamina,  $50^\circ\text{C}$ ;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ , sal de clorhidrato de piridina,  $50^\circ\text{C}$ ;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , ácido p-toluolsulfónico, ácido clorhídrico,  $50^\circ\text{C}$ ;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ , p-tosilato de dimetilamina, ácido clorhídrico,  $50^\circ\text{C}$ ; y

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ , p-tosilato de dimetilamina,  $\text{SOCl}_2$ ; de acuerdo con este ejemplo particular, primero se adiciona  $\text{SOCl}_2$  a  $5^\circ\text{C}$ , a continuación la reacción se mantiene a temperatura ambiente durante varias horas, después de lo cual la temperatura se eleva a  $50^\circ\text{C}$ . Las reacciones llevadas a cabo con  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$  como el agente de sulfinilación dan el rendimiento más alto del producto final.

El proceso descrito en CN-A 1374298 se ha desarrollado para superar ciertas desventajas del proceso descrito en EP 668 269. CN-A 1374298 cita que el  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$  es extremadamente inestable,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$  y  $\text{CF}_3\text{SOOH}$  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 según el caso relativamente bajo. CN-A 1374298 describe la sulfinilación del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con la sal potásica del ácido trifluorometilsulfínico,  $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$ , o mezclas de la sal potásica y la sódica del 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 de sulfinilación se combina con  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{COCl}_2$ , o clorometanoato de triclorometilo.

Opcionalmente, para completar la reacción se puede adicionar el complejo de amina-ácido, p-tosilato de dimetilamina.

Se dan ejemplos para las siguientes combinaciones de reactivos:

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

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

Las temperaturas dadas de las mezclas de reacción del ejemplo, deben estar entre 40°C y 60°C.

10 HuiLong et al. describe la reacción del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) con la sal sódica del ácido trifluorometilsulfínico (CF<sub>3</sub>S(O)ONa), p-tosilato de dimetilamina, y SOCl<sub>2</sub>, con adición de cantidades catalíticas de DMF (dimetilformamida). La temperatura se mantuvo a 3°C, durante 10 minutos, después de lo cual se elevó a temperatura ambiente (1 hora) y a continuación a 50°C (10 horas).

15 Como se describe en EP-A 1 331 222, el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se sulfina, utilizando la N-trifluorometilsulfinilsuccinimida como el agente de sulfonación en presencia de trietilamina y sin la adición de un agente de cloración, con la temperatura que se eleva de 10°C a temperatura ambiente. El intermedio N-trifluorometilsulfinilamino-pirazol se aísla y bajo las condiciones de una transposición de Thia-Fries bajo las temperaturas de 35°C a 55°C se transforma en el producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo.

20 Así, la sulfonación del 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-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo (nombre común: fipronil), ha recibido una atención considerable en la literatura, con el foco que está en la optimización del agente de sulfonación. Las mejoras del proceso descrito en la literatura han empleado como condiciones de reacción estándar, el p-tosilato de dimetilamina y temperaturas alrededor de 50°C.

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

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

Por otra parte, durante el aumento de un proceso de la escala de laboratorio hasta una escala técnica, pueden surgir problemas que no fueron como tal o a la respectiva extensión previsible en el laboratorio.

35 - Por ejemplo, la carga y/o la disolución de materiales iniciales 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 del producto.

40 - 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. Se pueden producir problemas con la extracción, la filtración y obstrucción de filtros. Los materiales iniciales o productos de reacción (secundarios) insolubles también pueden exigir la agitación, la disipación del calor o bombeo, conduciendo así a mezclas de reacción heterogéneas.

45 - Incluso otra exigencia es el control del curso de la temperatura de reacción en procesos a gran escala. Generalmente, las tasas de temperatura son más bajas, lo que puede tener una influencia en 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 de acuerdo con la presente invención).

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

- Preferiblemente, se utilizan catalizadores no reactivos - tales como aminas terciarias, por ejemplo ácidos de trietilamina- en el proceso de la invención con el fin de evitar reacciones secundarias. Las aminas primarias o secundarias específicas pueden reaccionar con el agente de sulfonilación.

5 - Con vistas a facilitar el tratamiento, preferiblemente se utilizan reactivos que se pueden retirar mediante destilación. Los sólidos se retiran mediante el 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 fases durante el tratamiento.

10 En este contexto y ante el hecho que uno de los materiales iniciales esenciales para la producción industrial actual de fipronil es el  $\text{CF}_3\text{Br}$  (véase, por ejemplo WO 01/30760) que muestra una alta toxicidad ambiental y está catalogado para la fase de producción por el Protocolo de Montreal sobre las Sustancias que Agota la Capa de Ozono (entonces solo se puede utilizar como una materia prima), un objeto de la presente invención fue desarrollar un proceso industrial, nuevo a gran escala para la fabricación de fipronil que proporcione un fipronil con alta pureza y rendimiento, mientras que evite el uso de reactivos peligrosos y que evite problemas con el control técnico de la reacción .

15 Por consiguiente, se encontró el proceso definido al principio. El producto obtenido fipronil es apropiado para utilizar como un pesticida para usos agrícolas, así como usos no relacionados con la cosecha para combatir las plagas. También, el fipronil obtenido es apropiado para el uso en el campo de salud animal para combatir plagas y parásitos sanitarios de animales, especialmente para la protección a largo plazo contra pulgas y garrapatas en mamíferos.

20 Así, la invención actual también trata de una composición plaguicida 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.

25 Asimismo, la presente invención se relaciona con un método para el control de insectos, ácaros o nematodos poniendo en contacto el insecto, ácaro o nematodo o su suministro de alimentos, hábitat, caldo de cultivo o su emplazamiento con una cantidad efectiva como pesticida del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo preparado mediante el proceso de la invención así como un método para proteger las 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 al agua en los que están creciendo, una cantidad efectiva como pesticida del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo, preparado mediante el proceso de la invención. De acuerdo con 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.

35 También, la presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de una composición para tratar, controlar, prevenir o proteger a los animales contra la infestación o infección por parásitos que comprende la mezcla del 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 bien puede ser un concentrado o contener 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo en una cantidad efectiva como parasiticida.

Aunque existen ejemplos dados para ciertos complejos de amina-ácido adicionados al inicio o durante el transcurso de la reacción de sulfonilación, no existe enseñanza en cuanto a la importancia crucial de la temperatura de reacción con respecto al control de la reacción o al rendimiento y/o especialmente a la pureza del producto final fipronil.

40 En EP-A1 668 269, se da una recomendación general para llevar a cabo la reacción entre  $0^\circ\text{C}$  y  $100^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $3^\circ\text{C}$  y  $60^\circ\text{C}$ , y más preferiblemente entre  $30^\circ\text{C}$  y  $55^\circ\text{C}$ . De acuerdo con los protocolos del ejemplo, la temperatura de reacción en cada caso alcanza  $50^\circ\text{C}$  y se mantiene a este punto durante varias horas.

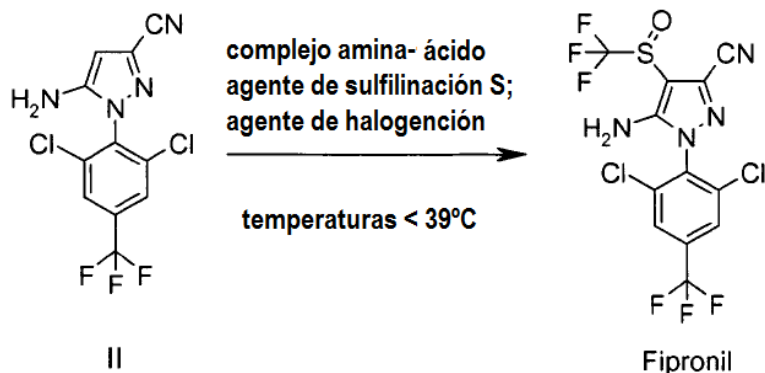
De forma similar, tanto en CN-A 1374298 como en Huilong et al., se dan ejemplos para un rango de temperatura de  $40^\circ\text{C}$  a  $60^\circ\text{C}$  (CN-A 1374298) y de  $50^\circ\text{C}$  (Huilong et al.).

45 Ninguno de los documentos de la técnica previa menciona o sugiere llevar a cabo la reacción a temperaturas por debajo de  $39^\circ\text{C}$ . De hecho, los documentos de la técnica previa ni siquiera mencionan el problema de optimizar el control de la reacción con el fin de obtener altos grados de pureza del producto final fipronil. Dado el hecho que las temperaturas no fueron objeto de particular atención en la técnica anterior - mientras que por ejemplo, la elección del agente de sulfonilación se ha discutido intensamente -, ha sido particularmente sorprendente encontrar la fuerte influencia de la temperatura de reacción en el espectro de productos secundarios.

50 El sujeto novedoso de la presente invención, por lo tanto es un proceso novedoso para la sulfonilación de un derivado de pirazol, caracterizado porque el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se hace reaccionar con un agente de sulfonilación S, en presencia de al menos un complejo de amina-ácido en

donde la amina o las aminas se seleccionan de aminas secundarias y/o terciarias y el o los ácidos se seleccionan de ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico y los derivados del ácido sulfónico, y con la adición de un agente de halogenación, en donde S es como se define al principio, en donde la temperatura de la mezcla de reacción en ningún momento excede 39°C.

- 5 Un esquema de reacción se puede representar de la siguiente manera:



La temperatura de reacción preferiblemente no excede 36°C. La temperatura más alta preferiblemente está entre 25°C y 39°C, incluso más preferiblemente entre 31°C y 39°C, preferiblemente entre 32 y 36°C.

- 10 El agente de sulfinilación preferiblemente se selecciona de trifluorometilsulfinilfluoruro, trifluorometilsulfinilcloruro, trifluorometilsulfinilbromuro, trifluorometilsulfinilyoduro, ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido del ácido trifluorometilsulfínico, sal sódica de trifluorometilsulfinato, sal potásica de trifluorometilsulfinato, y mezclas de estos.

Más preferiblemente, el agente de sulfinilación se selecciona del ácido trifluorometilsulfínico, anhídrido del ácido trifluorometilsulfínico, sal sódica de trifluorometilsulfinato, sal potásica de trifluorometilsulfinato, y mezclas de estos.

- 15 De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, se utiliza como el agente de sulfinilación trifluorometilsulfinilfluoruro, trifluorometilsulfinilcloruro, trifluorometilsulfinilbromuro, o trifluorometilsulfinilyoduro, más preferiblemente el trifluorometilsulfinilcloruro.

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

- 20 De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, la sal potásica de trifluorometilsulfinato se utiliza como el agente de sulfinilación.

De acuerdo con incluso otra modalidad preferida de la presente invención, el ácido trifluorometilsulfínico se utiliza como el agente de sulfinilación.

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

- 25 De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, se utiliza como el agente de sulfinilación una mezcla de las sales sódica y potásica de trifluorometilsulfinato, en una relación de mezcla de 0,01 : 99,99 % en peso a 50 : 50 % en peso.

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

- 30 En una modalidad preferida, el agente de sulfinilación se seca antes de su uso hasta que este 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 cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, oxiclорuro 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.

De acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, un agente de cloración se utiliza como el agente de halogenación. Preferiblemente, el cloruro de tionilo o el oxiclورو de fósforo se utilizan como el agente de cloración.

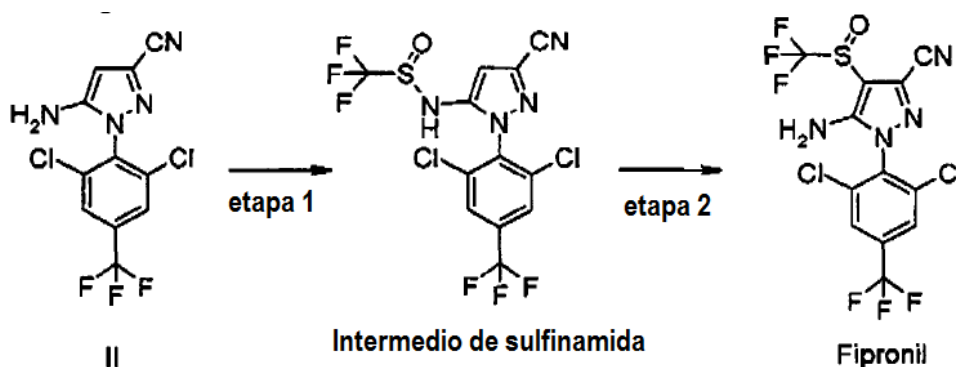
5 De acuerdo con otra modalidad preferida de la presente invención, como el agente de cloración se utiliza el oxiclورو de fósforo.

Más preferiblemente, como el agente de cloración se utiliza el cloruro de tionilo.

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

10 Hemos encontrado que, además de la temperatura de reacción, la elección del complejo de amina-ácido juega un papel clave en la sulfinilación del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo. Las propiedades críticas que influyen la reacción de sulfinilación son: propiedades estéricas (volumen), valores de pKs, solubilidad, y peso molecular.

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



20 El complejo de amina-ácido tiene dos funciones en esta reacción de dos etapas: (1) cuando los sulfinatos se utilizan como agentes de sulfinilación, cataliza la activación del sulfinilato con el agente de halogenación a través de la formación del intermedio del ácido sulfinílico. Para esto, se necesitan cantidades catalíticas de 0,01 a 1,0 equivalentes molares del complejo de amina-ácido en relación con el compuesto de pirazol II. (2) Acelera la transposición de Thia-Fries y tiene una significativa influencia en la selectividad. En vista para obtener altos rendimientos y alta pureza, se utilizan ventajosamente para la etapa dos cantidades completas por encima de 1 equivalente molar del complejo de amina-ácido en relación con el compuesto de pirazol II.

25 Se prefieren los complejos de amina-ácido que muestran baja higroscopicidad o esencialmente nula, ya que el proceso de sulfinilación de la presente invención ventajosamente se realiza en la ausencia esencial de agua (i.e. por debajo de 5 a 100 ppm de agua).

30 Las aminas preferidas para el uso en la presente invención son las aminas terciarias tales como alquil aminas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, tributilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, diisopropiletilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), metil morfolina, etil morfolina, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, o metildibencilamina; o aminas aromáticas tales como piridina, DMAP (dimetilaminopiridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, o piperazina; o aminas secundarias tales como alquil aminas tal como dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, etilmetilamina, isopropilmetilamina, o isopropiletilamina; o aminas secundarias cíclicas de la fórmula  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3- a 10-miembros que es sustituido o no sustituido con 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.

Las aminas preferidas para el uso en la presente invención son las aminas secundarias.

40 Las aminas secundarias preferidas son alquil aminas tales como dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, etilmetilamina, isopropilmetilamina, o isopropiletilamina.

5 Preferiblemente, las aminas secundarias cíclicas del complejo de amina-ácido se definen por la fórmula  $\text{NHR}^1\text{R}^2$  en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema de anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3- a 10-miembros, preferiblemente un sistema de anillo heterocíclico saturado de 5- a 6-miembros, que es sustituido o no sustituido con 1 a 3 grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , preferiblemente con 1 a 3 grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , más preferiblemente con 1 a 3 grupos alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , más preferiblemente con 1 a 3 grupos metilo, y que puede contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, preferiblemente de oxígeno o nitrógeno.

10 Por otra parte, las aminas secundarias preferidas son las aminas secundarias cíclicas tales como piperidina, piperidina que es sustituida por un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , preferiblemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_2$ , tal como 2-metilpiperidina o 4-metilpiperidina, pirrolidina, imidazolidina, pirrol, piperazina, o morfolina, preferiblemente morfolina, piperidina, pirrolidina, pirrolidina que es sustituida por un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , tal como 2-metilpirrolidina y 3-metilpirrolidina.

En caso de que las aminas secundarias se utilicen, el respectivo ácido del complejo de amina-ácido preferiblemente se selecciona de los derivados del ácido sulfónico.

15 Especialmente las aminas preferidas para el uso en la presente invención son las aminas terciarias.

Las aminas preferidas terciarias son

20 alquil aminas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, diisopropiletilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), metil morfolina, etil morfolina, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, o metildibencilamina; o aminas aromáticas tales como piridina, DMAP (dimetilaminopiridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, o piperazina.

25 En otra modalidad preferida, la amina terciaria se selecciona de trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0] non-5-eno), metil morfolina, etil morfolina, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, o metildibencilamina, DMAP (dimetilaminopiridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, y piperazina.

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

30 Se prefieren especialmente la trimetilamina, trietilamina, dimetil etil amina, dimetil n-propil amina, o piridina. Muy preferidas son la trietilamina y la piridina. En una modalidad muy preferida, la amina es la trietilamina. También, en una modalidad muy preferida la amina es la piridina. También, en una modalidad muy preferida la amina es la trimetilamina. También, en una modalidad muy preferida al menos uno de los grupos alquilo unidos al átomo de nitrógeno de la amina es un grupo metilo. También, en una modalidad muy preferida el átomo de nitrógeno del grupo amina es hibridizado  $\text{sp}^3$ , i.e. no forma un doble enlace con un átomo vecino.

35 Los ácidos preferidos del complejo de amina-ácido para el uso en la presente invención son el ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o los derivados del ácido sulfónico tales como ácidos sulfónicos aromáticos, por ejemplo 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 ácidos dimetilbenzeno sulfónicos, o ácido mesitilenosulfónico; o ácidos alquilsulfónicos, por ejemplo ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico; o ácidos haloalquilsulfónicos, por ejemplo ácido trifluorometilsulfónico. Se prefieren especialmente los ácidos con un valor de pKs de menos de 2.

45 Los ácidos más preferidos son el ácido clorhídrico y el ácido p-toluenosulfónico, el ácido xilenosulfónico, el ácido benzenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido trifluorometilsulfónico, el ácido mesitilenosulfónico, especialmente el ácido p-toluenosulfónico, el ácido xilenosulfónico, y el ácido benzenosulfónico.

En caso de que la amina sea una amina secundaria, se prefiere el uso de derivados del ácido sulfónico.

De la elección de complejos de amina-ácido como se utiliza en la presente invención, se prefieren aquellos con un pKa de menos de 6, preferiblemente 5, y por encima de 10.

50 Los complejos preferidos de amina-ácido Q se enumeran a continuación, en la Tabla 1.

Tabla 1

No.	Amina	Ácido
Q-1	$N(CH_3)_3$	HF
Q-2	$N(CH_3)_3$	HCl
Q-3	$N(CH_3)_3$	HBr
Q-4	$N(CH_3)_3$	HI
Q-5	$N(CH_3)_3$	ácido p-toluenosulfónico
Q-6	$N(CH_3)_3$	ácido bencenosulfónico
Q-7	$N(CH_3)_3$	ácido xilenosulfónico
Q-8	$N(CH_3)_3$	ácido metanosulfónico
Q-9	$N(CH_3)_3$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-10	$N(CH_3)_3$	ácido mesitilenosulfónico
Q-11	$N(CH_2CH_3)_3$	HF
Q-12	$N(CH_2CH_3)_3$	HCl
Q-13	$N(CH_2CH_3)_3$	HBr
Q-14	$N(CH_2CH_3)_3$	HI
Q-15	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido p-toluenosulfónico
Q-16	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido bencenosulfónico
Q-17	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido xilenosulfónico
Q-18	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido metanosulfónico
Q-19	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-20	$N(CH_2CH_3)_3$	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-26	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido bencenosulfónico
Q-27	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido xilenosulfónico



(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-28	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido metanosulfónico
Q-29	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-30	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-36	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido bencenosulfónico
Q-37	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido xilenosulfónico
Q-38	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido metanosulfónico
Q-39	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-40	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-46	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido bencenosulfónico
Q-47	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido xilenosulfónico
Q-48	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido metanosulfónico
Q-49	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-50	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ácido mesitilenosulfónico
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

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-55	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido p-toluenosulfónico
Q-56	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido bencenosulfónico
Q-57	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido xilenosulfónico
Q-58	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido metanosulfónico
Q-59	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-60	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ácido mesitilenosulfónico
Q-61	DBU	HF
Q-62	DBU	HCl
Q-63	DBU	HBr
Q-64	DBU	HI
Q-65	DBU	ácido p-toluenosulfónico
Q-66	DBU	ácido bencenosulfónico
Q-67	DBU	ácido xilenosulfónico
Q-68	DBU	ácido metanosulfónico
Q-69	DBU	ácido trifluorometilsulfónico
Q-70	DBU	ácido mesitilenosulfónico
Q-71	DBN	HF
Q-72	DBN	HCl
Q-73	DBN	HBr
Q-74	DBN	HI
Q-75	DBN	ácido p-toluenosulfónico
Q-76	DBN	ácido bencenosulfónico
Q-77	DBN	ácido xilenosulfónico
Q-78	DBN	ácido metanosulfónico
Q-79	DBN	ácido trifluorometilsulfónico
Q-80	DBN	ácido mesitilenosulfónico
Q-81	metil morfolina	HF

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-82	metil morfolina	HCl
Q-83	metil morfolina	HBr
Q-84	metil morfolina	HI
Q-85	metil morfolina	ácido p-toluenosulfónico
Q-86	metil morfolina	ácido bencenosulfónico
Q-87	metil morfolina	ácido xilenosulfónico
Q-88	metil morfolina	ácido metanosulfónico
Q-89	metil morfolina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-90	metil morfolina	ácido mesitilenosulfónico
Q-91	etil morfolina	HF
Q-92	etil morfolina	HCl
Q-93	etil morfolina	HBr
Q-94	etil morfolina	HI
Q-95	etil morfolina	ácido p-toluenosulfónico
Q-96	etil morfolina	ácido bencenosulfónico
Q-97	etil morfolina	ácido xilenosulfónico
Q-98	etil morfolina	ácido metanosulfónico
Q-99	etil morfolina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-100	etil morfolina	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-106	N,N-dimetilanilina	ácido bencenosulfónico
Q-107	N,N-dimetilanilina	ácido xilenosulfónico
Q-108	N,N-dimetilanilina	ácido metanosulfónico

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-109	N,N-dimetilanilina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-110	N,N-dimetilanilina	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-116	metil piperidina	ácido bencenosulfónico
Q-117	metil piperidina	ácido xilenosulfónico
Q-118	metil piperidina	ácido metanosulfónico
Q-119	metil piperidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-120	metil piperidina	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-126	metil pirrolidina	ácido bencenosulfónico
Q-127	metil pirrolidina	ácido xilenosulfónico
Q-128	metil pirrolidina	ácido metanosulfónico
Q-129	metil pirrolidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-130	metil pirrolidina	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-136	metil dibencil amina	ácido bencenosulfónico
Q-137	metil dibencil amina	ácido xilenosulfónico
Q-138	metil dibencil amina	ácido metanosulfónico
Q-139	metil dibencil amina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-140	metil dibencil amina	ácido mesitilenosulfónico
Q-141	piridina	HF
Q-142	piridina	HCl
Q-143	piridina	HBr
Q-144	piridina	HI
Q-145	piridina	ácido p-toluenosulfónico
Q-146	piridina	ácido bencenosulfónico
Q-147	piridina	ácido xilenosulfónico
Q-148	piridina	ácido metanosulfónico
Q-149	piridina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-150	piridina	ácido mesitilenosulfónico
Q-151	DMAP	HF
Q-152	DMAP	HCl
Q-153	DMAP	HBr
Q-154	DMAP	HI
Q-155	DMAP	ácido p-toluenosulfónico
Q-156	DMAP	ácido bencenosulfónico
Q-157	DMAP	ácido xilenosulfónico
Q-158	DMAP	ácido metanosulfónico
Q-159	DMAP	ácido trifluorometilsulfónico
Q-160	DMAP	ácido mesitilenosulfónico
Q-161	colidina	HF
Q-162	colidina	HCl

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-163	colidina	HBr
Q-164	colidina	HI
Q-165	colidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-166	colidina	ácido bencenosulfónico
Q-167	colidina	ácido xilenosulfónico
Q-168	colidina	ácido metanosulfónico
Q-169	colidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-170	colidina	ácido mesitilenosulfónico
Q-171	lutidina	HF
Q-172	lutidina	HCl
Q-173	lutidina	HBr
Q-174	lutidina	HI
Q-175	lutidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-176	lutidina	ácido bencenosulfónico
Q-177	lutidina	ácido xilenosulfónico
Q-178	lutidina	ácido metanosulfónico
Q-179	lutidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-180	lutidina	ácido mesitilenosulfónico
Q-181	pirimidina	HF
Q-182	pirimidina	HCl
Q-183	pirimidina	HBr
Q-184	pirimidina	HI
Q-185	pirimidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-186	pirimidina	ácido bencenosulfónico
Q-187	pirimidina	ácido xilenosulfónico
Q-188	pirimidina	ácido metanosulfónico
Q-189	pirimidina	ácido trifluorometilsulfónico

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-190	pirimidina	ácido mesitilenosulfónico
Q-191	pirazina	HF
Q-192	pirazina	HCl
Q-193	pirazina	HBr
Q-194	pirazina	HI
Q-195	pirazina	ácido p-toluenosulfónico
Q-196	pirazina	ácido bencenosulfónico
Q-197	pirazina	ácido xilenosulfónico
Q-198	pirazina	ácido metanosulfónico
Q-199	pirazina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-200	pirazina	ácido mesitilenosulfónico
Q-201	piperazina	HF
Q-202	piperazina	HCl
Q-203	piperazina	HBr
Q-204	piperazina	HI
Q-205	piperazina	ácido p-toluenosulfónico
Q-206	piperazina	ácido bencenosulfónico
Q-207	piperazina	ácido xilenosulfónico
Q-208	piperazina	ácido metanosulfónico
Q-209	piperazina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-210	piperazina	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-216	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido bencenosulfónico

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-217	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido xilenosulfónico
Q-218	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido metanosulfónico
Q-219	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-220	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ácido mesitilenosulfónico
Q-221	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	HF
Q-222	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	HCl
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-toluenosulfónico
Q-226	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido bencenosulfónico
Q-227	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido xilenosulfónico
Q-228	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido metanosulfónico
Q-229	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-230	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ácido mesitilenosulfónico
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-toluenosulfónico
Q-236	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido bencenosulfónico
Q-237	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido xilenosulfónico
Q-238	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido metanosulfónico
Q-239	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-240	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ácido mesitilenosulfónico
Q-241	$NH(CH_3)_2$	ácido p-toluenosulfónico
Q-242	$NH(CH_3)_2$	ácido bencenosulfónico
Q-243	$NH(CH_3)_2$	ácido xilenosulfónico



ES 2 422 297 T3

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-244	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	ácido metanosulfónico
Q-245	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-246	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	ácido mesitilenosulfónico
Q-247	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido p-toluenosulfónico
Q-248	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido bencenosulfónico
Q-249	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido xilenosulfónico
Q-250	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido metanosulfónico
Q-251	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-252	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido mesitilenosulfónico
Q-253	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido p-toluenosulfónico
Q-254	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido bencenosulfónico
Q-255	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido xilenosulfónico
Q-256	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido metanosulfónico
Q-257	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-258	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ácido mesitilenosulfónico
Q-259	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	ácido p-toluenosulfónico
Q-260	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	ácido bencenosulfónico
Q-261	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	ácido xilenosulfónico
Q-262	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	ácido metanosulfónico
Q-263	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-264	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	ácido mesitilenosulfónico
Q-265	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	ácido p-toluenosulfónico
Q-266	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	ácido bencenosulfónico
Q-267	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	ácido xilenosulfónico
Q-268	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	ácido metanosulfónico
Q-269	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	ácido trifluorometilsulfónico
Q-270	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	ácido mesitilenosulfónico

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-271	NHCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	ácido p-toluenosulfónico
Q-272	NHCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	ácido bencenosulfónico
Q-273	NHCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	ácido xilenosulfónico
Q-274	NHCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	ácido metanosulfónico
Q-275	NHCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	ácido trifluorometilsulfónico
Q-276	NHCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	ácido mesitilenosulfónico
Q-277	Morfolina	ácido p-toluenosulfónico
Q-278	Morfolina	ácido bencenosulfónico
Q-279	Morfolina	ácido xilenosulfónico
Q-280	Morfolina	ácido metanosulfónico
Q-281	Morfolina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-282	Morfolina	ácido mesitilenosulfónico
Q-283	Piperidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-284	Piperidina	ácido bencenosulfónico
Q-285	Piperidina	ácido xilenosulfónico
Q-286	Piperidina	ácido metanosulfónico
Q-287	Piperidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-288	Piperidina	ácido mesitilenosulfónico
Q-289	4-metilpiperidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-290	4-metilpiperidina	ácido bencenosulfónico
Q-291	4-metilpiperidina	ácido xilenosulfónico
Q-292	4-metilpiperidina	ácido metanosulfónico
Q-293	4-metilpiperidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-294	4-metilpiperidina	ácido mesitilenosulfónico
Q-295	Pirrolidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-296	Pirrolidina	ácido bencenosulfónico
Q-297	Pirrolidina	ácido xilenosulfónico

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-298	Pirrolidina	ácido metanosulfónico
Q-299	Pirrolidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-300	Pirrolidina	ácido mesitilenosulfónico
Q-301	Imidazol	ácido p-toluenosulfónico
Q-302	Imidazol	ácido bencenosulfónico
Q-303	Imidazol	ácido xilenosulfónico
Q-304	Imidazol	ácido metanosulfónico
Q-305	Imidazol	ácido trifluorometilsulfónico
Q-306	Imidazol	ácido trifluorometilsulfónico
Q-307	Imidazol	ácido mesitilenosulfónico
Q-308	Pirrol	ácido p-toluenosulfónico
Q-309	Pirrol	ácido bencenosulfónico
Q-310	Pirrol	ácido xilenosulfónico
Q-311	Pirrol	ácido metanosulfónico
Q-312	Pirrol	ácido trifluorometilsulfónico
Q-313	Pirrol	ácido mesitilenosulfónico
Q-314	Piperazina	ácido p-toluenosulfónico
Q-315	Piperazina	ácido bencenosulfónico
Q-316	Piperazina	ácido xilenosulfónico
Q-317	Piperazina	ácido metanosulfónico
Q-318	Piperazina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-319	Piperazina	ácido mesitilenosulfónico
Q-320	4-metilpiperidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-321	4-metilpiperidina	ácido bencenosulfónico
Q-322	4-metilpiperidina	ácido xilenosulfónico
Q-323	4-metilpiperidina	ácido metanosulfónico
Q-324	4-metilpiperidina	ácido trifluorometilsulfónico

(continuación)

No.	Amina	Ácido
Q-325	4-metilpiperidina	ácido mesitilenosulfónico
Q-326	2-metilpirrolidina	ácido p-toluenosulfónico
Q-327	2-metilpirrolidina	ácido bencenosulfónico
Q-328	2-metilpirrolidina	ácido xilenosulfónico
Q-329	2-metilpirrolidina	ácido metanosulfónico
Q-330	2-metilpirrolidina	ácido trifluorometilsulfónico
Q-331	2-metilpirrolidina	ácido mesitilenosulfónico

5 Cuando la amina es una amina terciaria, se prefieren los complejos de amina-ácido de la Tabla 1, en donde el ácido es el ácido clorhídrico.

También, se prefieren aquellos complejos de amina-ácido de la Tabla 1, en donde la amina es una amina terciaria y el ácido es el ácido p-toluenosulfónico, el ácido bencenosulfónico, o el ácido xilenosulfónico.

10 Se prefieren, los complejos amina-ácido de la Tabla 1, en donde la amina es una amina terciaria 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, o Q-235.

Incluso más preferidos son los complejos de amina-ácido de la Tabla 1, en donde la amina es una amina terciaria 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, o Q-237.

15 Más preferidos son los complejos de amina-ácido de la Tabla 1, en donde la amina es una amina terciaria 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, o Q-237.

Se prefieren, los complejos amina-ácido de Tabla 1, en donde la amina es una alquil amina Q-241, Q-242, Q-243, Q-247 o Q-249.

20 Se prefieren, los complejos amina-ácido de la Tabla 1, en donde la amina es una amina secundaria cíclica Q-277, Q-278, Q-279, Q-283, Q-284, Q-285, Q-295, Q-296, Q-297, Q-314, Q-315, Q-316, Q-320, Q-321, Q-323, Q-326, Q-327, o Q-328.

Con respecto a su uso en el proceso de la invención, las combinaciones de agente de sulfonilación y el complejo de amina-ácido dadas a continuación, en las tablas se prefieren especialmente.

25 Tabla 2

Se utiliza como el agente de sulfonilación la sal sódica de trifluorometilsulfonato, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 3

30 Se utiliza como el agente de sulfonilación la sal potásica de trifluorometilsulfonato, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 4

Se utiliza como el agente de sulfinilación el ácido trifluorometilsulfinílico, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 5

- 5 Se utiliza como el agente de sulfinilación anhídrido del ácido trifluorometilsulfinílico, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 6

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

Tabla 7

Se utiliza como el agente de sulfinilación el trifluorometilsulfinilfluoruro, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 8

- 15 Se utiliza como el agente de sulfinilación el trifluorometilsulfinilcloruro, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

Tabla 9

Se utiliza como el agente de sulfinilación el trifluorometilsulfinilbromuro, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

- 20 Tabla 10

Se utiliza como el agente de sulfinilación el trifluorometilsulfinilioduro, y el complejo de amina-ácido en cada caso es una fila de la tabla 1.

También, en otra modalidad de la presente invención, un ácido de Lewis tal como  $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $CaCl_2$ ,  $ZnCl_2$ ,  $BF_3$ ,  $TiCl_4$ , o  $ZrCl_4$  se puede utilizar en lugar de los ácidos protónicos citados anteriormente.

- 25 Puede ser ventajoso adicionar el complejo de amina-ácido en más de una, tal como en dos porciones, por ejemplo una porción para la etapa 1 y una porción después de la adición del pirazol de fórmula II.

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

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

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

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

Se pueden adicionar ventajosamente otros aditivos a la mezcla de reacción, tal como fluoruro de potasio, pentafluorofenol, dimetilformamida, o 2,4-dinitrofenol. Estos aditivos preferiblemente se adicionan a la mezcla de

reacción o solución o suspensión de materiales iniciales, respectivamente, antes de o al inicio de la reacción. Más preferiblemente, los aditivos se adicionan a bajas temperatura de 5°C a 10°C.

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

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

En una modalidad preferida, los aditivos se secan antes de su uso hasta que estén esencialmente libres de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua en el sólido no excede 5 ppm a 100 ppm.

10 La reacción se puede realizar en un solvente orgánico inerte, preferiblemente seleccionado de

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

- éteres, por ejemplo éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano o éter dietílico o dimetilico de etilenglicol;

y

20 - cetonas, por ejemplo acetona o butanona; y

- nitrilos, por ejemplo acetonitrilo o propionitrilo; y

- amidas, por ejemplo dimetilformamida, DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; y

- sulfóxidos, por ejemplo dimetilsulfóxido,

25 o mezclas de estos.

En una modalidad preferida, se utilizan los solventes que están esencialmente libres de agua. "Libre de agua" significa que el contenido de agua en el solvente no excede 5 ppm a 100 ppm. El solvente más preferido libre de agua es el tolueno.

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

En una modalidad 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 solvente en relación con el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo. Esta concentración relativamente alta de materiales iniciales maximiza la conversión en el intermedio de sulfenamida.

35 En casos en los que los materiales iniciales se disuelven y/o suspenden, respectivamente, por separado antes de su combinación, se emplean alrededor de 25% a 40 % del solvente para disolver y/o suspender el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

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

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

El agente de halogenación, preferiblemente no se adiciona al 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo en ausencia del complejo de amina-ácido o el agente de sulfinilación en la mezcla de reacción. En una

modalidad preferida, el agente de halogenación se disuelve en el solvente y se adiciona a una 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 de sulfinilación, todos disueltos o suspendidos, respectivamente, en el solvente.

5 En una modalidad preferida, el agente de halogenación y el complejo de amina-ácido se mezclan con el solvente y el agente de sulfinilación disuelto o suspendido se adiciona a la mezcla de reacción antes de adicionar el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

10 En una modalidad 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 de sulfinilación, el complejo de amina-ácido y el agente de halogenación. En este caso, puede ser ventajoso incluir una primera porción (que es igual a aproximadamente 1 equivalente molar en relación con el compuesto II) de agente de halogenación en la mezcla que contiene el agente de sulfinilación, el complejo de amina-ácido y el agente de halogenación y a continuación adicionar la segunda porción (que es igual a aproximadamente 0,1 a 0,2 equivalentes molares en relación con el compuesto II) después de la adición del compuesto II y agitación durante aproximadamente 30 a 60 minutos y poco antes de elevar la temperatura de 30 a 39°C.

15 Cuando el agente de sulfinilación es el ácido trifluorometilsulfínico, se prefiere adicionar simultáneamente el ácido trifluorometilsulfínico y el agente de halogenación 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.

20 En otra modalidad preferida, una mezcla disuelta o suspendida del agente de sulfinilación, el complejo de amina-ácido y el agente de halogenación en el solvente (preferiblemente tolueno) se enfría hasta 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 solvente (preferiblemente tolueno) que se ha calentado hasta aproximadamente 90°C a 110°C se combina con la mezcla enfriada. Las relaciones de volumen de los solventes se eligen de una manera para asegurar que la temperatura de reacción no exceda 39°C.

25 En una modalidad preferida, después de la combinación del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo, el agente de sulfinilación, el complejo de amina-ácido, y el agente de cloración, la temperatura se eleva de 30°C a 39°C, preferiblemente no por encima de 35°C, dentro de 5 a 60 minutos.

30 También se prefiere mantener la temperatura de reacción inicialmente de -20°C a 10°C, durante 5 a 60 minutos, preferiblemente de 20 a 40 minutos, seguido por la elevación de la temperatura de 30°C a 55°C a una velocidad 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 mayor 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 sales de metal alcalino o alcalinotérreo de trifluorometilsulfinato, la temperatura de reacción inicial es preferiblemente de -5°C a 10°C.

Por lo general, el tiempo de reacción será aproximadamente de 5 a 15 horas, preferiblemente de 10 a 15 horas.

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

40 Después de la terminación de la reacción, el fipronil se puede aislar mediante el empleo de métodos convencionales tales como apagado de la reacción con carbonatos de hidrógeno, tales como NaHCO<sub>3</sub>, carbonatos tales como NaCO<sub>3</sub>, o hidróxidos, tales como NaOH, extracción del fipronil con un solvente orgánico apolar tal como acetato de etilo o metil-tert-butil-éter, lavado del extracto, por ejemplo con carbonatos de hidrógeno tales como NaHCO<sub>3</sub>, concentración del extracto, por ejemplo *in vacuo*, cristalización del fipronil, y similares. El fipronil aislado se puede purificar por una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, si es necesario.

45 La cristalización del producto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo por lo general se lleva a cabo a partir de una solución en un solvente no polar, inerte, preferiblemente aromático con sustituyentes no reactivos tales como cloro, flúor, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, particularmente a partir 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-propilbenceno, n-propilbenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, tert-butilbenceno, sec-butilbenceno, iso-butilbenceno, n-butilbenceno, 1,3-diisopropilbenceno, 1,4-diisopropilbenceno, 2-nitrotolueno, 3-nitrotolueno, 4-nitrotolueno, nitrobenceno, benzonitrilo, mesitileno, trifluorometilbenceno, 1,2-dicloroetano, acetoneitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetona, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol, o tert-butanol, o mezclas de estos, preferiblemente a partir de una solución en monoclorobenceno, diclorobenceno, etilbenceno o tolueno.

5 Puede ser ventajoso adicionar aproximadamente 1 a 30 por ciento de un solvente polar tal como cetonas, amidas, alcoholes, ésteres o éteres, preferiblemente ésteres, cetonas o éteres, tal como acetona metil etil cetona, pentan-2-ona, dietilcetona, 4- metil-2-pentanona, 3-metilbutan-2-ona, tert-butil-metil-cetona, ciclohexanona, acetato de metilo, acetato de etilo, isopropilacetato, N-butilacetato, isobutilacetato, dietilcarbonato, acetato de 2-butoxi de etilo, 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, éter dietílico, metil tert.-butil éter, 2-metil tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, o mezclas de estos.

10 En otra modalidad, el fipronil se cristaliza a partir de agua, opcionalmente con la adición de aproximadamente 1 a 30 por ciento de un solvente orgánico polar.

Preferiblemente, la cristalización se hace a partir de monoclorobenceno.

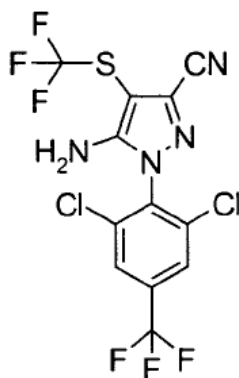
Preferiblemente, la cristalización se hace a partir de diclorobenceno.

Preferiblemente, la cristalización se hace a partir de etilbenceno.

Preferiblemente, la cristalización se hace a partir de tolueno.

15 La purificación del producto crudo también se puede lograr a través de filtración sobre carbón o silica o lavado con agua.

Cuando se obtiene de acuerdo con el proceso 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 del compuesto F, calculado sin solvente, un producto secundario típico, biológicamente activo de la síntesis de fipronil.

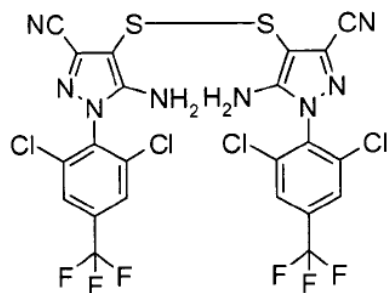


**Compuesto F**

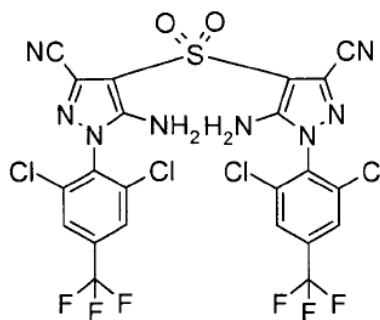
20 Después de la purificación del producto crudo mediante métodos apropiados tales como lavado y (re-) cristalización, el fipronil obtenido mediante el proceso de la invención contiene menos de 1.0 % en peso del compuesto F.

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





Compuesto D



Compuesto E

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

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

### Ejemplos

Las HPLC se realizaron en un Hewlett Packard HP 1200, Chemstation, equipado 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 del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con trietilamina clorhidrato, trifluorometilsulfonato potásico y cloruro de tionilo, en 4.5 equivalentes molares de tolueno a 35°C

15 Dentro de un matraz de fondo redondo de 50 mL, 3 cuellos equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro se pusieron trifluorometilsulfonato potásico secado al vacío (5.16 g, 30 mmol), trietilamina clorhidrato secada al vacío (5.16 g, 37.5 mmol), y 10.4 g de tolueno anhidro (4.5 equivalentes molares en relación con el 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 enfriamiento externo, se adicionó cloruro de tionilo (3.57 g, 30 mmol) en 15 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. Después de agitar por otros 30 min, se adicionó a 5°C

20 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo secado al vacío (8.03 g, 25 mmol, 99 % de pureza), y la mezcla de reacción se mantuvo a 5 °C, durante 60 min y a continuación se calentó a 35 °C en 45 min. La temperatura de 35 °C se mantuvo durante 3 horas antes de adicionar 4.6 g de tolueno. Después de otras 7 horas a 35 °C, la reacción se apagó con 20 g de solución de hidróxido de sodio (10 % en peso).

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 de hidróxido de sodio (10 % en peso). Después de la separación de fases, la capa orgánica se analizó por HPLC cuantitativa (80.4 % de rendimiento). El contenido del compuesto F fue inferior de 4.9 por ciento en peso en la mezcla cruda (sin solvente). El producto fue cristalizado de una mezcla de acetato de etilo y tolueno proporcionando el compuesto base como un polvo cristalino de color blanco (7.98 g, 73 % de

30 rendimiento, 98 % de pureza mediante HPLC cuantitativa).

**Ejemplo 2:** Sulfinilación del 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con trietilamina clorhidrato, trifluorometilsulfonato potásico y cloruro de tionilo, en 6.5 equivalentes molares de tolueno a 35°C

5 Dentro de un reactor de 750 mL con un agitador mecánico y un termómetro se pusieron trifluorometilsulfonato potásico secado al vacío (50.4 g, 296 mmol), trietilamina clorhidrato secada al vacío (51.1 g, 368 mmol), y 147 g de tolueno anhidro (6.5 equivalentes molares en relación con el 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 enfriamiento externo, se adicionó cloruro de tionilo (35.7 g, 294 mmol) en 15 min, mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. Después de agitar por otros 30 min, se adicionó a 5°C el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (79.5 g, 245 mmol, 99 % la pureza) secado al vacío, y la mezcla de reacción se mantuvo a 5 °C, durante 60 min y a continuación se calentó a 35°C en 45 min. La temperatura se mantuvo durante otras 10 horas antes de apagar la reacción con 200 g de solución de hidróxido de sodio (10 % en peso).

10 La suspensión resultante se diluyó con 176 mL de acetato de etilo. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó una vez con solución de hidróxido de sodio (10 % en peso). Después de la separación de fases, la capa orgánica se analizó por HPLC cuantitativa, dando el rendimiento de fipronil no-aislado.

15 Ejemplo comparativo C1: Sulfinilación de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo con trietilamina clorhidrato, trifluorometilsulfonato potásico y cloruro de tionilo, en 6.5 equivalentes molares de tolueno a 45°C

El ejemplo comparativo C1 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, pero la mezcla de reacción se mantuvo a 5 °C, durante 60 min y a continuación se calentó a 45°C en lugar de 35°C en 45 min.

Ejemplo	Temperatura de Reacción	Rendimiento Fipronil no-aislado	compuesto F % peso/peso sin solventes
2	35 °C	78.9%	3.0%
C1	45 °C	72.3%	6.0%

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

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

30 La suspensión resultante se diluyó con 176 mL de acetato de etilo. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó una vez con solución de hidróxido de sodio (10 % en peso). Después de la separación de fases, la capa orgánica se analizó por HPLC cuantitativa (86 % de rendimiento). El contenido del compuesto F, fue de menos de 2.5 por ciento en peso en la mezcla cruda (sin solvente). El producto se cristalizó de una mezcla de acetato de etilo y tolueno, proporcionando el compuesto base como un polvo cristalino de color blanco (80.3 g, 75 % de rendimiento, 98 % de pureza por HPLC cuantitativa).

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

35 La preparación se llevó a cabo como se describe anteriormente para el ejemplo 3. Después de la separación de fases, la capa orgánica se analizó por HPLC cuantitativa (83 % de rendimiento). El contenido del compuesto F fue de menos de 0.5 por ciento en peso en la mezcla cruda (sin solvente).

El producto se cristalizó de tolueno, ofreciendo el compuesto base como un polvo cristalino de color blanco (67 g, 72 % de rendimiento, 98 % de pureza por HPLC cuantitativa).

45 El ejemplo comparativo C2, se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4, pero la mezcla de reacción se mantuvo a 5 °C, durante 60 min y a continuación se calentó a 50°C en lugar de 35°C en 45 min. El

## ES 2 422 297 T3

producto se cristalizó de tolueno ofreciendo el compuesto base como un polvo cristalino de color blanco (69 % de rendimiento, 98 % de pureza por HPLC cuantitativa).

El ejemplo se repitió 2 veces.

Ejemplo	Temperatura de Reacción	Rendimiento Fipronil no-aislado	Compuesto F % peso/peso sin solventes
4	35 °C	83 %	0.5 %
C2	50°C	72-79 %	0.9-1.4%

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la sulfinilación de un derivado de pirazol, **caracterizado porque** el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo (II) se hace reaccionar con un agente de sulfinilación S en presencia de al menos un complejo de amina-ácido, en donde la amina o las aminas se seleccionan de aminas secundarias y/o terciarias y el o los ácidos se seleccionan de ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-etilbencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido xilenosulfónico, ácido 2,3-dimetilbencenosulfónico, ácido 2,4-dimetilbencenosulfónico, ácido 2,5-dimetilbencenosulfónico, ácido 2,6-dimetilbencenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, mezclas de dos o más de los isómeros del ácido dimetilbencenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, y ácido trifluorometilsulfónico, y con la adición de un agente de halogenación, en donde
- 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 flúor, cloro, bromo, yodo, un grupo hidroxilo, o una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del grupo hidroxilo; o mezclas de estos,
- en donde la temperatura de la mezcla de reacción en ningún momento exceda 39°C.
2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de halogenación se selecciona de cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, oxiclóruo de fósforo, cloruro de oxalilo, fosgeno, trifosgeno ( $(\text{CC})_3_2\text{C}(\text{=O})$ ), cloroformatos, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, clorometanoato de triclorometilo, y cloruro de ácido xilenosulfónico.
3. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la amina del complejo de amina-ácido se selecciona de las alquil aminas terciarias, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, tributilamina, dimetiletilamina, dietilmetilamina, dimetil n-propilamina, diisopropiletilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), metil morfolina, etil morfolina, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, y metildibencilamina; y
- las aminas aromáticas terciarias piridina, DMAP (dimetilaminopiridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, y piperazina; y
- las alquil aminas secundarias dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, etilmetilamina, isopropilmetilamina, e isopropiletilamina, y
- las aminas secundarias cíclicas piperidina, piperidina que es sustituida por un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , tal como 2-metilpiperidina o 4-metilpiperidina, y pirrolidina, imidazolidina, pirrol, piperazina, y morfolina.
4. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde la amina del complejo de amina-ácido se selecciona de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, diisopropiletilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), metil morfolina, etil morfolina, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, metildibencilamina, piridina, DMAP (dimetilaminopiridina), colidina, lutidina, pirimidina, pirazina, y piperazina.
5. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde la amina del complejo de amina-ácido se selecciona de trimetilamina, trietilamina, dimetil etil amina, dietil metilamina, dimetil n-propil amina, metil morfolina, N,N-dimetilanilina, metil piperidina, metil pirrolidina, metildibencilamina, y piridina.
6. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde la amina del complejo de amina-ácido se selecciona de dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, dibutilamina, etilmetilamina, isopropilmetilamina, isopropiletilamina, piperidina, piperidina que es sustituida por un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , tal como 2-metilpiperidina y 4-metilpiperidina, pirrolidina, pirrolidina que es sustituida por un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  o haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$ , tal como 2-metilpirrolidina y 3-metilpirrolidina, imidazolidina, pirrol, piperazina, y morfolina.
7. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en donde el ácido del complejo de amina-ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido xilenosulfónico.

- 5 **8.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en donde el ácido del complejo de amina-ácido se selecciona del 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 del ácido dimetilbenzenosulfónico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, y ácido trifluorometilsulfónico, preferiblemente del ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido xilenosulfónico.
- 9.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente de sulfinilación 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 las mezclas de estos.
- 10 **10.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en donde la reacción se realiza en un solvente orgánico seleccionado de tolueno, benceno, xileno, trifluorometilbenceno, monoclorobenceno, etilbenceno y diclorobenceno.
- 11.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, en donde se utilizan de 1.4 a 2.2 equivalentes molares del complejo de amina-ácido en relación con el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
- 15 **12.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, en donde se utilizan de 1.0 a 1.35 equivalentes molares del agente de sulfinilación en relación con el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo.
- 13.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, en donde 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.
- 20 **14.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, en donde en otra etapa, el 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrilo se fórmula en una composición plaguicida.
- 15.** Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, en donde en otra etapa, 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.