República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718773-4 A2

* B R P I 0 7 1 8 7 7 3 A 2 *

(22) Data de Depósito: 05/11/2007
(43) Data da Publicação: 03/12/2013
(RPI 2239)

(51) Int.Cl.:
C07D 231/44
A01N 43/56
A01N 43/00
A61K 31/415
A61P 33/00

(54) Título: " PROCESSO PARA A SULFINILAÇÃO DE UM DERIVADO DE PIRAZOL, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO PESTICIDA OU PARASITICIDA, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODOS PARA CONTROLAR INSETOS, ACARÍDEOS OU NEMATÓDEOS, PARA PROTEGER PLANTAS EM CRESCIMENTO E PARA TRATAR, CONTROLAR, PREVENIR OU PROTEGER ANIMAIS, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO."

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2006 US 60/865178, 24/04/2007 US 60/913638

(73) Titular(es): Basf SE

(72) Inventor(es): Carsten Gröning, Jon J. Longlet, Martin Sukopp, Michael Keil, Oliver Kuhn

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007061893 de 05/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/055879de 15/05/2008

"PROCESSO PARA A SULFINILAÇÃO DE UM DERIVADO DE PIRAZOL, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO PESTICIDA OU PARASITICIDA, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODOS PARA CONTROLAR INSETOS, ACARÍDEOS OU NEMATÓDEOS, PARA PROTEGER PLANTAS EM CRESCIMENTO E PARA TRATAR, CONTROLAR, PREVENIR OU PROTEGER ANIMAIS, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO"

A presente invenção refere-se a um novo processo para a sulfinilação de um derivado de pirazol, caracterizado em que 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) é reagida com um agente sulfinilante S na presença de pelo menos um complexo de aminoácido em que a(s) amina(s) são selecionadas dentre aminas cíclicas secundárias e o(s) ácido(s) são selecionados dentre derivados de ácido sulfônico, e com a adição de um agente halogenante, em que

S é $[CF_3S(O)]_2O$; ou

$CF_3S(O)X$ em que

X significa fluoro, cloro, bromo, iodo, um grupo hidróxi, ou um sal de metal alcalino ou alcalino-terroso do grupo hidróxi; ou

misturas dos mesmos.

A sulfinilação de um composto tipo pirazol refere-se à substituição de um átomo de hidrogênio em um átomo de carbono do heterociclo pirazol por um grupo RS(=O)-.

A direta sulfinilação de várias moléculas orgânicas (não incluindo derivados de pirazol) empregando uma mistura de $P(O)Cl_3$ e $CF_3S(O)ONa$ foi descrita em T. Billard, A. Greiner, B. R. Langlois, Tetrahedron 55 (1999), p. 7243 – 7250. Do mesmo modo, C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, Synlett 2001, p. 550-552 ensinam que a sulfinilação direta de compostos aromáticos ocorre por $CF_3S(O)ONa$ ou $CF_3S(O)OK$ na presença de ácido tríflico ($CF_3S(O)_2OH$).

Processos para a sulfinilação direta de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) foram descritos em EP-A 668 269, EP-A 1 331 222, CN-A 1374298, e em 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.

Em EP 668 269, a sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) com ácido trifluorometilsulfínico $CF_3S(O)OH$ e seus derivados $CF_3S(O)Cl$, $CF_3S(O)ONa$, $CF_3S(O)N(CH_3)_2$, ou $CF_3S(O)N(CH_2CH_3)_2$ foi descrita. Como agente clorante, fosgênio, cloroformiatos, PCl_5 e $SOCl_2$ são mencionados. Descreve-se que um reagente ("composto C") selecionado dentre o grupo consistindo de tosilatos, cloridratos e mesilatos de uma amina primária, secundária ou terciária, preferivelmente de dimetilamina, de piridina, de trimetilamina, de dietilamina ou de isopropilamina ou cloreto de hidrogênio gasoso, opcionalmente na presença de uma quantidade equimolar de ácido para-toluenossulfônico, podem ser adicionados para completar a reação. Exemplos são dados para as seguintes combinações de reagentes:

$CF_3S(O)Cl$, p-tosilato de dimetilamina;

$CF_3S(O)Cl$, sal cloridrato de piridina;

$CF_3S(O)N(CH_3)_2$, ácido p-toluolsulfônico, ácido clorídrico;

$CF_3S(O)Cl$, p-tosilato de dimetilamina, ácido clorídrico; e

$CF_3S(O)ONa$, p-tosilato de dimetilamina, $SOCl_2$.

As reações realizadas com $CF_3S(O)Cl$ como o agente sulfinilante dá o maior rendimento do produto final.

Processo descrito em CN-A 1374298 foi desenvolvido para superar alguns inconvenientes do processo descrito em EP 668 269. CN-A 1374298 cita que $CF_3S(O)Cl$ é extremamente instável, $CF_3S(O)N(CH_3)_2$ e CF_3SOOH são relativamente difíceis de preparar, que a reatividade de $CF_3S(O)ONa$ não é elevada, e que o rendimento em uma reação de

sulfinilação é correspondentemente relativamente baixo. CN-A 1374298 descreve a sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) com o sal de potássio de ácido trifluorometilsulfínico, $CF_3S(O)OK$, ou misturas do sal de potássio e de sódio de ácido trifluorometilsulfínico, $CF_3S(O)OK$ com $CF_3S(O)ONa$, em que o agente sulfinilante é combinado com $POCl_3$, PCl_3, $SOCl_2$, $COCl_2$, ou triclorometilclorometanoato. Opcionalmente, o complexo de aminoácido p-tosilato de dimetilamina pode ser adicionado para completar a reação.

Exemplos são dados para as seguintes combinações de reagentes:

$CF_3S(O)OK$; p-tosilato de dimetilamina; $POCl_3$; e

$CF_3S(O)OK/Na$; p-tosilato de dimetilamina; $SOCl_2$.

Huilong et al. descreve a reação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) com o sal de sódio de ácido trifluorometilsulfínico ($CF_3S(O)ONa$), p-tosilato de dimetilamina, e $SOCl_2$, com adição de quantidades catalíticas de DMF (dimetilformamida).

Como descrito em EP-A 1 331 222, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) é sulfinilado usando N-trifluorometilsulfinilsuccinimida como o agente sulfinilante na presença de trietilamina e sem a adição de um agente clorante. O intermediário N-trifluorometilsulfinilamino-pirazol é isolado e sob as condições de um rearranjo de Thia-Fries transformado no produto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila.

Assim, a sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) para o produto final produto 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila (nome comum: fipronil) recebeu considerável atenção na literatura, o foco estando na otimização do agente sulfinilante.

No entanto, e também como citado no artigo de revisão recente "Research progress on synthesis de fipronil e its main intermediates", Chinese Journal of Pesticides, 2004, Vol. 43, no.12, 529-531, a sulfinilação de intermediário pirazol foi ainda verificada como não sendo geralmente apropriada para uma produção industrial em larga escala.

O produto de reação da presente sulfinilação é fipronil, que é um inseticida comercial de considerável importância. Geralmente, os processos de fabricação técnicos de pesticidas precisam atender a elevadas exigências com relação ao rendimento e pureza do produto, por razões de lucro mas, também, e o mais importante, a fim de evitar a presença de produtos laterais potencialmente nocivos. Isto é de especial relevância para fipronil como ele é também usado em produtos para a saúde animal e, assim, também entra em contato com animais de estimação.

Também é uma exigência legal para os processos de fabricação técnicos evitar a exposição dos empregados da planta mas também do meio ambiente aos reagentes que podem ter efeitos adversos para a saúde dos empregados ou meio ambiente. Assim, é desejável ter processos de fabricação técnicos disponíveis que evitem o uso de reagentes gasosos como dimetilamina.

Além disso, durante o escalonamento de um processo da escala laboratorial para a escala técnica, problemas podem surgir que não foram tanto ou não foram na extensão respectiva previsíveis em laboratório.

- Por exemplo, a carga e/ou dissolução de materiais de partida volumosos pode levar muito mais tempo em uma grande escala do que em um vaso pequeno, com o efeito de que a cinética da reação é mudada de modo significante, e assim a conversão e espectro do produto.

- Outro exemplo que pode ser mencionado é o aparecimento de produtos laterais que são, devido a solubilidade ou textura, difíceis de separar do produto principal desejado em uma larga escala. Problemas com

extração, filtração e entupimento dos filtros pode ocorrer. Materiais de partida insolúveis ou produtos de reação (lateral) podem também desafiar a agitação, dissipação de calor ou bombeamento assim levando a misturas de reação não homogêneas.

- Ainda outro desafio é o controle do curso da temperatura de reação em processos em larga escala. As taxas de temperatura geralmente são mais baixas que podem ter uma influência sobre o espectro do produto lateral, Como temperaturas de reação elevadas e/ou meios de reação agressivos podem causar corrosão, e também devido a razões econômicas, condições de reação moderadas (temperaturas baixas) são preferidas.

- Propriedades higroscópicas dos sólidos podem complicar as reações que são conduzidas de modo favorável sob condições essencialmente isentas de água. Por exemplo, quando o processo como definido acima é conduzido usando um complexo de aminoácido em que o ácido é H_2SO_4 – e não um ácido como definido para o processo inventivo – o rendimento da reação é extremamente pobre.

- Catalisadores não reativos são preferivelmente usados no processo inventivo a fim de evitar reações laterais. As aminas secundárias ou primárias específicas podem reagir com o agente sulfinilante e formam sólidos insolúveis que dão problemas com agitação da mistura de reação.

- Tendo em vista facilitar o trabalho, reagentes são preferivelmente usados que podem ser removidos por destilação. Sólidos são removidos por lavagem com solventes ácidos ou alcalinos. Não é vantajoso empregar reagentes que tem propriedades catalíticas de transferência de fase que podem impedir uma separação de fase durante o trabalho.

Contra estes antecedentes e defronte do fato de que um dos materiais de partida essenciais para a presente produção industrial de fipronil é CF_3Br (ver por exemplo WO 01/30760) que demonstra elevada toxicidade ambiental e é esquematizado para a fase de produção pelo Protocolo de

Montreal sobre substâncias que esgotam a camada de ozônio (podem ser então usados como um material de carga de alimentação), foi um objeto da presente invenção desenvolver um novo processo industrial em larga escala para a fabricação de fipronil que dá fipronil em elevada pureza e rendimento enquanto evitando o uso de perigosos reagentes e evitando problemas com o controle de reação técnico.

Assim, o processo definido no início foi encontrado. O produto fipronil obtido é apropriado para uso como um pesticida para usos agrícolas assim como usos não em culturas para combater pragas. Também, o fipronil obtido é apropriado para uso no campo de saúde animal para combater pragas e parasitas contra a saúde de animais, especialmente para a proteção a longo prazo contra pulgas e carrapatos em mamíferos.

Assim, a corrente invenção também pertence a composição pesticida ou parasiticida contendo 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila como preparada pelo processo inventivo.

Do mesmo modo, a presente invenção refere-se a um método para controlar insetos, acarídeos ou nematódeos por contato do inseto, acarídeo ou nematódeo ou seu suprimento de alimentação, habitat, área de criação ou seu local com uma quantidade pesticidamente eficaz de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada pelo processo inventivo assim como a um método para proteger plantas em crescimento do ataque ou infestação por insetos, acarídeos ou nematódeos por aplicação à folhagem ou às sementes das plantas, ou ao solo ou água em que elas estão crescendo, uma quantidade pesticidamente eficaz 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada pelo processo inventivo. De acordo com estes métodos, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila é

geralmente aplicada em uma quantidade de 5 g/ha a 2000 g/ha.

Além disso, a presente invenção refere-se a um método para tratar, controlar, prevenir ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas que compreende administrar ou aplicar oralmente, topicamente ou parenteralmente aos animais ou a seu habitat uma quantidade parasiticidamente eficaz de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada pelo processo inventivo ou seus enantiômeros ou sais aceitáveis em veterinária.

Também, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição para tratar, controlar, prevenir ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas que compreende misturar 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada pelo processo inventivo ou seus enantiômeros ou sais aceitáveis em veterinária com um carreador aceitável em veterinária. A composição pode ser um concentrado ou conter 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila em uma quantidade parasiticidamente eficaz.

Apesar de serem dados exemplos para alguns complexos de aminoácidos adicionados no começo ou durante o curso de uma reação de sulfinilação, não se encontra nenhum ensinamento sobre a importância crucial da natureza específica do complexo de aminoácido com relação ao controle da reação ou ao rendimento e/ou a pureza do produto final fipronil.

Em EP-A1 668 269, a seguinte lista de aminas preferidas é dada: tosilatos, cloridratos ou mesilatos de dimetilamina, piridina, trimetilamina, dietilamina, isopropilamina. Exemplos experimentais são descritos empregando tosilato de p-dimetilamina e cloridrato de piridina como complexos de aminoácidos.

Similarmente, em ambos CN-A 1374298 e Huilong et al., exemplos são dados para o uso de p-tosilato de dimetilamina como o

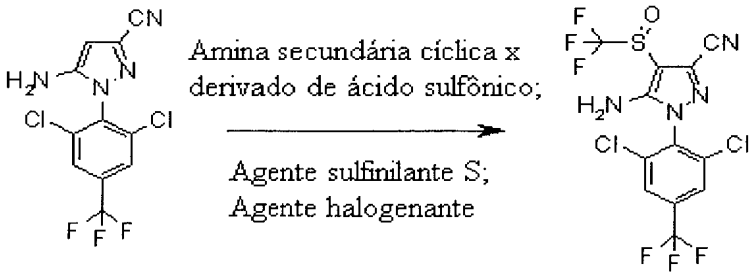
complexo de aminoácido.

No entanto, como mencionado acima, dimetil amina, que é necessária para a preparação do p-tosilato de dimetilamina, é particularmente difícil de manipular: ele é um gás que é extremamente inflamável prejudicial por contato com a pele e irritante para os olhos, pele e sistema respiratório. Assim, para processos em larga escala, problemas com relação ao meio ambiente para o transporte assim como perigoso para os empregados da planta que tratam com o mesmo.

Em nenhum dos documentos da técnica anterior, menciona-se o uso favorável de aminas cíclicas secundárias as amina(s) do complexo de aminoácido, com o(s) ácido(s) sendo selecionados somente de derivados de ácido sulfônico.

O novo assunto da presente invenção assim é um processo para a sulfinilação de um derivado de pirazol, caracterizado em que 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) é reagida com um agente sulfinilante S como definido acima na presença de pelo menos um complexo de aminoácido em que a(s) amina(s) são selecionadas dentre aminas cíclicas secundárias e o(s) ácido(s) são selecionados dentre derivados de ácido sulfônico, e com a adição de um agente halogenante.

Um esquema de reação pode ser mostrado como a seguir:



II Fipronil

O agente sulfinilante é preferivelmente selecionado dentre fluoreto de trifluorometilsulfinila, cloreto de trifluorometilsulfinila, brometo de trifluorometilsulfinila, iodeto de trifluorometilsulfinila, ácido trifluorometilsulfínico, anidrido de ácido trifluorometilsulfínico, sal de

trifluorometilsulfinato de sódio, sal de trifluorometilsulfinato de potássio, e misturas dos mesmos.

O agente sulfinilante é mais preferivelmente selecionado dentre ácido trifluorometilsulfínico, anidrido de ácido trifluorometilsulfínico, sal de trifluorometilsulfinato de sódio, sal de trifluorometilsulfinato de potássio, e misturas dos mesmos.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, fluoreto de trifluorometilsulfinila, cloreto de trifluorometilsulfinila, brometo de trifluorometilsulfinila, ou iodeto de trifluorometilsulfinila, mais preferivelmente cloreto de trifluorometilsulfinila, é usado como o agente sulfinilante.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, sal de trifluorometilsulfinato de sódio é usado como o agente sulfinilante.

De acordo com outra forma de realização preferida da presente invenção, sal de trifluorometilsulfinato de potássio é usado como o agente sulfinilante.

De acordo com ainda outra forma de realização preferida da presente invenção, ácido trifluorometilsulfínico é usado como o agente sulfinilante.

De acordo com ainda outra forma de realização preferida da presente invenção, anidrido de ácido trifluorometilsulfínico é usado como o agente sulfinilante.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, uma mistura dos sais de sódio e potássio de trifluorometilsulfinato, em uma relação de misturação de 0,01: 99,99 % em peso a 50: 50 % em peso é usada como o agente sulfinilante.

Preferivelmente, 1,0 a 1,35 equivalentes molares, o mais preferivelmente 1,2 equivalentes molares, do agente sulfinilante com relação

a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são usados.

Em uma forma de realização preferida, o agente sulfinilante é seco antes de seu uso até ficar essencialmente isento de água. "Isento de água" significa que o teor de água no sólido não excede 5 ppm a 100 ppm.

O agente halogenante é selecionado dentre cloreto de tionila, brometo de tionila, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, fosgênio, trifosgênio ($(CCl_3)_2C(=O)$), cloroformiatos, pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, triclorometilclorometanoato, e cloreto de ácido xilenossulfônico.

De acordo com uma forma de realização preferida da presente invenção, um agente clorante é usado como o agente halogenante. Preferivelmente, cloreto de tionila ou oxicloreto de fósforo são usados como o agente clorante.

De acordo com outra forma de realização preferida da presente invenção, oxicloreto de fósforo é usado como o agente clorante.

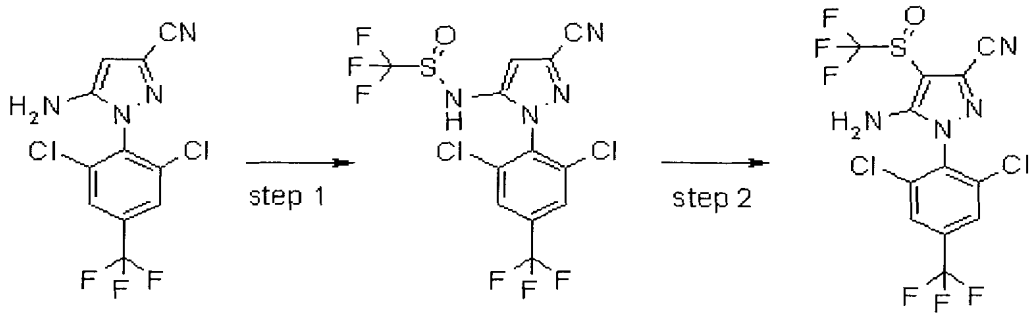
O mais preferivelmente, cloreto de tionila é usado como o agente clorante.

Preferivelmente, 1,15 a 1,35 equivalentes molares, o mais preferivelmente cerca de 1,2 equivalentes molares, do agente halogenante com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são usados.

Verificou-se que a escolha do complexo de aminoácido desempenha um papel chave em sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila. As propriedades críticas que influenciam a reação de sulfinilação são: propriedades estereoquímicas (grosso), valor de pKs, solubilidade, e peso molecular.

A reação de sulfinilação da presente invenção é uma síntese em um vaso de uma reação em duas etapas. A primeira etapa envolve a adição do grupo $CF_3S(O)$- ao grupo amino do anel pirazol. Em uma segunda etapa,

fipronil é formado via um rearranjo de Thia-Fries:



II Etapa intermediário de sulfina amida fipronil

O complexo de aminoácido tem duas funções nesta reação em duas etapas: (1) quando sulfinilatos são usados como agentes sulfinilantes, ele catalisa a ativação do sulfinilato com o agente halogenante via formação do intermediário de ácido sulfínico. Para isto, quantidades catalíticas de 0,01 a 1,0 equivalentes molares de complexo de aminoácido relativo ao composto pirazol II são necessárias. (2) Ele acelera o rearranjo de Thia-Fries e tem uma influência significante sobre a seletividade. Tendo em vista obter altos rendimentos e alta pureza, as quantidades globais de acima de 1, equivalentes de complexo de aminoácido relativo ao composto pirazol composto II são usados com vantagem para a etapa dois.

São preferidos complexos de aminoácidos demonstrando uma baixa ou essencialmente nenhuma higroscopicidade, como o processo de sulfinilação da presente invenção com vantagem é conduzido na ausência essencial de água (isto é abaixo de 5 a 100 ppm de água).

Preferivelmente, as aminas cíclicas secundárias do complexo de aminoácido são definidas pela fórmula NHR^1R^2 em que R^1 e R^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um sistema de anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado, de 3 a 10 membros, preferivelmente sistema de anel heterocíclico saturado de 5 a 6 membros, que é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos C_1-C_8-alquila ou C_1-C_8-haloalquila, preferivelmente com 1 a 3 grupos C_1-C_3-alquila ou C_1-C_3-

haloalquila, o mais preferivelmente com 1 a 3 grupos C_1-C_3-alquila, o mais preferivelmente com 1 a 3 grupos metila, e que pode conter 1 a 3 de outros heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre, preferivelmente dentre oxigênio ou nitrogênio.

As aminas cíclicas secundárias preferidas são piperidina, piperidina que é substituída por C_1-C_8-alquila ou C_1-C_8-haloalquila, preferivelmente C_1-C_2-alquila ou C_1-C_2-haloalquila, como 2-metilpiperidina ou 4-metilpiperidina, pirrolidina, pirrolidina que é substituída por C_1-C_8-alquila ou C_1-C_8-haloalquila, como 2-metilpirrolidina ou 3-metilpirrolidina, imidazolidina, pirrol, piperazina, ou morfolina.

Especialmente preferidas são morfolina, piperidina, ou pirrolidina.

Os ácidos preferidos do complexo de aminoácido para uso na presente invenção são derivados de ácido sulfônico como ácidos sulfônicos aromáticos, por exemplo ácido p-toluenossulfônico, ácido benzeno sulfônico, ácido 4-etil benzeno sulfônico, ácido 4-cloro benzeno sulfônico, ácido xileno sulfônico, ácido 2,3-dimetilbenzeno sulfônico, ácido 2,4-dimetilbenzeno sulfônico, ácido 2,5 dimetilbenzeno sulfônico, ácido 2,6 dimetilbenzeno sulfônico, ácido 1-naftalenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, misturas de dois ou mais dos isômeros de ácido dimetilbenzeno sulfônicos, ou ácido mesitileno sulfônico; ou ácidos alquil sulfônicos, por exemplo ácido metano sulfônico ou ácido cânfora sulfônico; ou ácidos haloalquil sulfônicos, por exemplo ácido rifluorometilsulfônico. Especialmente preferido são ácidos com um valor pKs de abaixo de 2.

A partir da escolha de complexos de aminoácidos como usados na presente invenção, os com um pKa abaixo de 6, preferivelmente 5, e acima de 10 são preferidos.

Os ácidos ainda mais preferidos são ácido p-toluenossulfônico, ácido xileno sulfônico, ácido benzeno sulfônico, ácido metano sulfônico,

ácido trifluorometil sulfônico, ou ácido mesitileno sulfônico.

Os ácidos os mais preferidos são ácido p-toluenossulfônico, ácido xileno sulfônico, ou ácido benzeno sulfônico.

Os complexos preferidos de aminoácidos Q são listados em Tabela 1 que segue.

Tabela 1

No.	Amina	Ácido
Q-1	Morfolina	ácido p-tolueno sulfônico
Q-2	Morfolina	ácido benzeno sulfônico
Q-3	Morfolina	ácido xileno sulfônico
Q-4	Morfolina	ácido metano sulfônico
Q-5	Morfolina	ácido trifluorometil sulfônico
Q-6	Piperidina	ácido p-tolueno sulfônico
Q-7	Piperidina	ácido benzeno sulfônico
Q-8	Piperidina	ácido xileno sulfônico
Q-9	Piperidina	ácido metano sulfônico
Q-10	Piperidina	ácido trifluorometil sulfônico
Q-11	Pirrolidina	ácido p-tolueno sulfônico
Q-12	Pirrolidina	ácido benzeno sulfônico
Q-13	Pirrolidina	ácido xileno sulfônico
Q-14	Pirrolidina	ácido metano sulfônico
Q-15	Pirrolidina	ácido trifluorometil sulfônico
Q-16	Imidazol	ácido p-tolueno sulfônico
Q-17	Imidazol	ácido benzeno sulfônico
Q-18	Imidazol	ácido xileno sulfônico
Q-19	Imidazol	ácido metano sulfônico
Q-20	Imidazol	ácido trifluorometil sulfônico
Q-21	Imidazol	ácido trifluorometil sulfônico
Q-22	Pirrol	ácido p-tolueno sulfônico
Q-23	Pirrol	ácido benzeno sulfônico
Q-24	Pirrol	ácido xileno sulfônico
Q-25	Pirrol	ácido metano sulfônico
Q-26	Pirrol	ácido trifluorometil sulfônico
Q-27	Piperazina	ácido p-tolueno sulfônico
Q-28	Piperazina	ácido benzeno sulfônico
Q-29	Piperazina	ácido xileno sulfônico
Q-30	Piperazina	ácido metano sulfônico
Q-31	Piperazina	ácido trifluorometil sulfônico

Complexos de aminoácidos Q1, Q2, Q3, Q6, Q7, Q8 Q11, Q12, ou Q13 são especialmente preferidos.

Com relação a seu uso no processo inventivo, as combinações de agente sulfinilante e complexo de aminoácido dadas nas tabelas abaixo são

especialmente preferidas.

Tabela 2

Sal de trifluorometilsulfinato de sódio é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Tabela 3

Sal de trifluorometilsulfinato de potássio é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Tabela 4

Ácido trifluorometilsulfínico é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Tabela 5

Anidrido de ácido trifluorometilsulfínico é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Tabela 6

Uma mistura de sal de trifluorometilsulfinato de sódio e potássio em uma relação de misturação de 0,01: 99,99 % em peso a 50: 50 % em peso é usada como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Tabela 7

Fluoreto de trifluorometilsulfinila é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Tabela 8

Cloreto de trifluorometilsulfinila é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela

1.

Tabela 9

Brometo de trifluorometilsulfinila é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Tabela 10

Iodeto de trifluorometilsulfinila é usado como o agente sulfinilante, e o complexo de aminoácido em cada caso é uma fileira da tabela 1.

Também, em uma outra forma de realização da presente invenção, um ácido de Lewis como $AlCl_3$, $FeCl_3$, $CaCl_2$, $ZnCl_2$, BF_3, $TiCl_4$, ou $ZrCl_4$ pode ser usado em troca para os ácidos protônicos citados acima.

Pode ser vantajoso adicionar o complexo de aminoácido em duas porções, uma porção para etapa 1 e uma porção após a adição do pirazol de fórmula II.

Pode ser vantajoso usar dois complexos de aminoácidos diferentes durante o curso da reação. Por exemplo, o primeiro complexo de aminoácido pode ser adicionado na etapa 1 em quantidades de 0,2 a 1 equivalentes molares com relação a pirazol II, catalisando a ativação de sulfinilato com o agente halogenante. Após adição do pirazol de fórmula II, na etapa 2, o rearranjo de Thia-Fries, um segundo complexo de aminoácido diferente do primeiro é adicionado, em quantidades de 0,2 a 1 equivalentes molares com relação a pirazol II.

Preferivelmente, 1,4 a 2,2 equivalentes molares, o mais preferivelmente 1,5 a 1,8 equivalentes molares, do complexo de aminoácido de acordo com a presente invenção com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são usados.

Quando o agente sulfinilante é ácido trifluorometilsulfínico ou uma mistura contendo ácido trifluorometilsulfínico, a quantidade molar de

complexo de aminoácido que é um equivalente molar a quantidade molar de ácido trifluorometilsulfínico é preferivelmente gerada in situ por adição de amina, e a quantidade molar restante necessária para obter os requeridos 1,4 a 2,2 equivalentes molares é adicionada como complexo de aminoácido.

Em uma forma de realização preferida, o complexo de aminoácido é seco antes de seu uso até ficar essencialmente isento de água. "Isento de água" significa que o teor de água no sólido não excede 5 ppm a 100 ppm.

Outros aditivos podem ser adicionados com vantagem à mistura de reação, como fluoreto de potássio, pentafluorofenol, dimetilformamida, ou 2,4-dinitrofenol. Estes aditivos são preferivelmente adicionados a uma mistura de reação ou solução ou suspensão de materiais de partida, respectivamente, antes ou no início da reação. O mais preferivelmente, os aditivos são adicionados em temperatura baixa de 5°C a 10°C.

Em uma forma de realização preferida, 0,1 a 1,5 equivalentes molares de fluoreto de potássio com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são adicionados a uma mistura de reação ou solução ou suspensão de materiais de partida, respectivamente, a 5°C a 10°C em ou antes do início da reação.

É vantajoso adicionar pentafluorofenol, dimetilformamida, ou 2,4-dinitrofenol em quantidades catalíticas ou em 0,10 equivalentes molares com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila.

Em uma forma de realização preferida, o aditivo é seco antes de seu uso até ficar essencialmente isento de água. "Isento de água" significa que o teor de água no sólido não excede 5 ppm a 100 ppm.

A reação pode ser conduzida em um solvente orgânico inerte, preferivelmente selecionado dentre

- hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos ou aromáticos, opcionalmente halogenados como hidrocarbonetos orgânicos aromáticos, por exemplo tolueno, xileno, trifluorometilbenzeno, benzeno, nitrobenzeno, monoclorobenzeno, diclorobenzeno, e etilbenzeno, preferivelmente tolueno e xileno, o mais preferivelmente tolueno; ou hidrocarbonetos alifáticos ou alicíclicos opcionalmente halogenados como hexano, ciclo-hexano, benzina, 1,2-dicloroetano, diclorometano, triclorometano (clorofórmio), tetraclorocarbono, preferivelmente 1,2-dicloroetano, diclorometano, triclorometano; e

- éteres, por exemplo éter dietílico, dioxano, tetraidrofurano, 2-metil-tetraidrofurano ou éter dimetílico ou dietílico de etileno glicol; e

- cetonas, por exemplo acetona ou butanona; e

- nitrilas, por exemplo acetonitrila ou propionitrila; e

- amidas, por exemplo dimetilformamida, DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona ou triamida de ácido hexametilfosfórico; e

- sulfóxidos, por exemplo sulfóxido de dimetila.

Em uma forma de realização preferida, solventes que são essencialmente isentos de água são usados. "Isento de água" significa que o teor de água no solvente não excede 5 ppm a 100 ppm. O solvente mais preferido isento de água é tolueno.

A reação é realizada sob atmosfera de gás inerte, como sob uma atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Em uma forma de realização preferida, um total de 3,0 a 8,0 equivalentes molares, mais preferivelmente 4,0 a 7,5 equivalentes molares, e o mais preferivelmente 4,5 a 6,5 equivalentes molares do solvente com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são usados. Esta concentração relativamente elevada de materiais de partida maximiza a conversão para o intermediário sulfinamida.

Em casos onde os materiais de partida são dissolvidos e/ou colocados em suspensão, respectivamente, separadamente antes de sua combinação, cerca de 25% a 40 % do solvente são empregados para dissolver e/ ou colocar em suspensão 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila.

Geralmente, a sequência de adição dos materiais de partida 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila, complexo de aminoácido, o agente sulfinilante e o agente halogenante geralmente pode ser escolhida livremente.

Preferivelmente, os respectivos materiais de partida são dissolvidos ou colocados em suspensão, respectivamente, em um solvente de reação antes da adição à mistura de reação.

O agente halogenante é preferivelmente não adicionado a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila na ausência do complexo de aminoácido ou o agente sulfinilante em uma mistura de reação. Em uma forma de realização preferida, o agente halogenante é dissolvido no solvente e adicionado a uma mistura de reação contendo 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila, complexo de aminoácido e o agente sulfinilante, todos dissolvidos ou colocados em suspensão, respectivamente, no solvente.

Em uma forma de realização preferida, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) é combinada com uma mistura contendo o agente sulfinilante, o complexo de aminoácido e o agente halogenante. Neste caso, pode ser vantajoso incluir uma primeira porção (igualando cerca de 1 equivalente molar com relação a composto II) do agente halogenante na mistura contendo o agente sulfinilante, o complexo de aminoácido e o agente halogenante e então adicionar a segunda porção (igualando cerca de 0,1 to 0,2 equivalentes molares com relação a composto II) após adição do composto II e agitando durante aproximadamente 30 a 60

minutos e logo antes de elevar a temperatura a 30 a 50°C.

Quando o agente sulfinilante é ácido trifluorometilsulfínico, it prefere-se simultaneamente adicionar o ácido trifluorometilsulfínico e o agente halogenante a uma solução ou suspensão do complexo de aminoácido, seguido por adição de uma solução de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila à mistura de reação.

Em outra forma de realização preferida, uma mistura dissolvida ou colocada em suspensão do agente sulfinilante, o complexo de aminoácido e o agente halogenante no solvente (preferivelmente tolueno) é resfriada a cerca de 3°C a 10°C, e a solução de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila no solvente (preferivelmente tolueno) que foi aquecida a cerca de 90°C a 110°C é combinado com a mistura resfriada.

Em uma forma de realização preferida, após combinação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila, o agente sulfinilante, o complexo de aminoácido, e o agente clorante, a temperatura é elevada a 30°C a 55°C em 5 a 60 minutos.

Prefere-se também manter a temperatura de reação inicialmente a -20°C a 10°C durante 5 a 60 minutos, preferivelmente 20 a 40 minutos, seguido por elevação da temperatura a 30°C a 55°C a uma taxa de 5°C/min a 45°C/min. Preferivelmente, a fim de obter produtos de elevada pureza, a mistura de reação é elevada a uma temperatura não acima de 35°C. Quando o agente sulfinilante é ou contém $CF_3S(O)OH$, a temperatura de reação inicial preferivelmente é -20°C a 5°C, no caso de sais de metal alcalino ou alcalino-terroso de trifluorometilsulfinato, a temperatura de reação inicial preferivelmente é -5°C a 10°C.

Um tempo de reação depende da temperatura de reação, do controle de temperatura durante o processo, e os diferentes reagentes e solventes. O versado na técnica saberá determinar o tempo de reação

apropriado a fim de alcançar os desejados rendimento e pureza. Tipicamente, um tempo de reação será de cerca de 5 a 15 horas, preferivelmente 10 a 15 horas.

Em ainda outra forma de realização preferida, a reação é realizada em vaso de pressão a uma pressão de 1, 013 bar (1 atm) a cerca de 4 bar.

Após completar a reação, fipronil pode ser isolado empregando métodos convencionais como resfriar bruscamente a reação com carbonatos de hidrogênio, como $NaHCO_3$, carbonatos como $NaCO_3$, ou hidróxidos, como NaOH, extraindo fipronil com um solvente orgânico não polar como acetato de etila ou éter metil-terc-butílico, lavando o extrato, por exemplo com carbonatos de hidrogênio como $NaHCO_3$, concentrando o extrato, por exemplo in vacuo, cristalização de fipronil, e outros. O fipronil isolado pode ser purificado por uma técnica como cromatografia, recristalização e outros, se necessário.

A cristalização do produto final 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila é tipicamente conduzida a partir de uma solução em um solvente não polar, inerte, preferivelmente aromático, com um substituinte não reativo, como cloro, fluoro, ciano, nitro, C_1-C_8-alquila, ou C_1-C_8-haloalquila, particularmente de uma solução in benzeno, etilbenzeno, monoclorobenzeno, monofluorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno, 1,3-diclorobenzeno, 1,4-diclorobenzeno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, estireno, i-propil benzeno, n-propil benzeno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno, terc-butil benzeno, sec-butil benzeno, iso-butil benzeno, n-butil benzeno, 1,3-diisopropilbenzeno, 1,4-diisopropilbenzeno, 2-nitrotolueno, 3-nitrotolueno, 4-nitrotolueno, nitrobenzeno, benzonitrila, mesitileno, trifluorometil benzeno, 1,2-dicloroetano, acetonitrila, sulfóxido de dimetila, tetraidrofurano, acetona, álcoois como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol,

2-butanol, ou terc-butanol, preferivelmente de uma solução em monoclorobenzeno, diclorobenzeno, etilbenzeno ou tolueno.

Preferivelmente, a cristalização é feita a partir de monoclorobenzeno.

Preferivelmente, a cristalização é feita a partir de diclorobenzeno.

Preferivelmente, a cristalização é feita a partir de etilbenzeno.

Preferivelmente, a cristalização é feita a partir de tolueno.

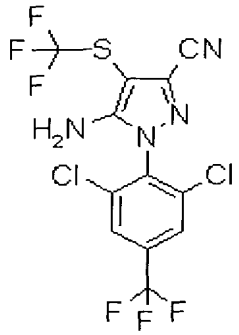
Pode ser vantajoso adicionar cerca de 1 a 30 por cento de um solvente polar como cetonas, amidas, álcoois, ésteres ou éteres, preferivelmente ésteres, cetonas ou éteres, como acetona metil etil cetona, pentan-2-ona, dietilcetona, 4-metil-2-pentanona, 3-metil-butan-2-ona, terc-butil-metil-cetona, ciclo-hexanona, acetato de etila, acetato de etila, isopropilacetato, N-butilacetato, isobutilacetato, dietilcarbonato, 2-butoxiacetato de etila, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetila, nitrometano, nitroetano, água, etanol, metanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, terc-butanol, 2-metil-propan-1-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-3-ol, 2-metil butan-1-ol, 3-metil butan-1-ol, 1,2-etanodiol, 1,3-propandiol, 1,2-propandiol, ciclo-hexanol, dioxano, tetraidrofurano e, éter dietílico, éter metil terc-butílico, 2-metil tetraidrofurano, acetonitrila, propionitrila, ou misturas dos mesmos.

Em outra forma de realização, fipronil é cristalizado a partir de água, opcionalmente com a adição de cerca de 1 a 30 por cento de um solvente orgânico polar.

Purificação do produto bruto também pode ser obtida via filtração sobre carvão ou sílica ou lavagem com água.

Quando obtido de acordo com o processo inventivo, o produto obtido fipronil na mistura de reação bruta antes cristalização contém menos do que 3,0 % em peso, calculado sem solvente, de composto F, um produto

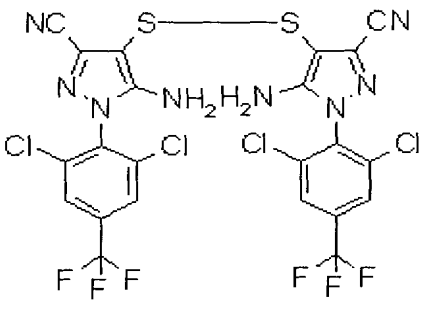
lateral típico, biologicamente ativo, de sínteses de fipronil.



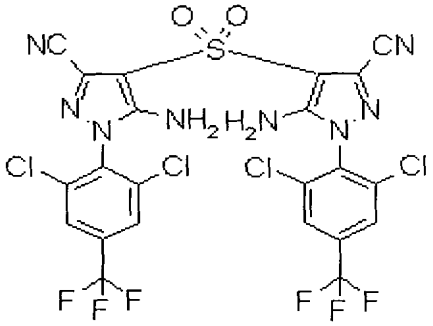
Composto F

Após purificação do produto bruto por métodos apropriados como lavagem e (re-) cristalização, fipronil obtido pelo processo inventivo contém menos do que 1,0 % em peso de composto F.

Além disso, o produto obtido fipronil é isento do composto D que é um produto lateral comum do processo industrial em escala atualmente grande como descrito por exemplo em WO 01/30760, mesmo após purificação. Fipronil quando preparado pelo processo inventivo em uma atmosfera inerte contém menos do que 300 ppm de compostos contendo enxofre em seu estado de oxidação (IV). Ele também é isento de composto E que tipicamente pode aparecer como um produto lateral do processo industrial corrente.



Composto D



Composto E

Além disso, o produto obtido fipronil é também livre de ácido trifluoracético, que é um reagente usado no processo industrial corrente.

Além disso, quando um agente clorante é usado como o agente

halogenante, o fipronil obtido produto é praticamente livre de bromo, significando que ele não contém mais do que 5 a 20 ppm de bromo.

Exemplos

HPLCs foram tomados em um Hewlett Packard HP 1200, Chemstation, equipado com um J´Sphere ODS-H80, 4 μm, 4,6 x 250 mm (YMC) coluna, eluente A: 90 % em peso água + 10 % em peso acetonitrila, eluente B: 10 % em peso água + 90 % em peso acetonitrila, fluxo: 0,85 ml/min, detecção: 235 nm,

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

Rendimentos dados abaixo de são em mols por cento do produto cristalino purificado obtido após trabalho. Pureza é dada em porcentagem em peso do sólido obtido.

Exemplo 1: Sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila com tosilato de morfolina, trifluorometilsulfinato de sódio e cloreto de tionila, em 6,5 equivalentes molares de tolueno

Em um frasco de fundo redondo, 50 mL, 3 gargalos, equipado com um agitador magnético e um termômetro foram colocados trifluorometilsulfinato de sódio seco a vácuo (4,29 g, 27,5 mmol), tosilato de morfolina seco a vácuo (37,5 mmol), e 13 mL tolueno anidro (6,5 equivalentes molares com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila) sob uma atmosfera de argônio. Após resfriar a 0°C a 5°C com um banho de gelo, cloreto de tionila (3,57 g, 30 mmol) foi adicionado lentamente enquanto mantendo a temperatura de reação abaixo de 5°C. Após agitar por mais 30 min, 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrila seca a vácuo (8,03 g, 25 mmol, 99 % pureza) foi adicionado a 5°C, e a mistura de reação

foi aquecida a 50°C em 5 min por um banho de água preaquecido. A temperatura de 50°C foi mantida por mais 6 horas antes de resfriar bruscamente a reação com 50 mL de solução saturada de $NaHCO_3$.

A suspensão resultante foi diluída com 30 mL de acetato de etila. Após separação de fase, a camada orgânica foi lavada uma vez com solução $NaHCO_3$ saturada (rendimento bruto em fase orgânica determinado por HPLC quantitativo: 72 %) e concentrado sob pressão reduzida até secura. O produto bruto foi cristalizado a partir do refluxo de tolueno (100 g) dando o composto titular como um pó cristalino branco (66 % de rendimento, 97 % pureza por HPLC quantitativo, 0,9 % em peso composto F).

Exemplo 2: Sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila com tosilato de pirrolidina, trifluorometilsulfinato de potássio e cloreto de tionila, em 6,5 equivalentes molares de tolueno

Em um frasco de fundo redondo, 50 mL, 3 gargalos, equipado com um agitador magnético e um termômetro foram colocados trifluorometilsulfinato de sódio seco a vácuo (4,29 g, 27,5 mmol), tosilato de pirrolidina seco a vácuo (37,5 mmol), e 13 ml tolueno anidro (6,5 equivalentes molares com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila) sob uma atmosfera de argônio. Após resfriar a 0°C a 5°C com um banho de gelo, cloreto de tionila (3,57 g, 30 mmol) foi adicionado lentamente enquanto mantendo a temperatura de reação abaixo de 5°C. Após agitar por mais 30 min, 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrila seca a vácuo (8,03 g, 25 mmol, 99 % pureza) foi adicionado a 5°C, e a mistura de reação foi aquecida a 50°C em 5 min por um banho de água preaquecido. A temperatura de 50°C foi mantida por mais 6 horas antes de resfriar bruscamente a reação com 50 ml de solução de $NaHCO_3$ saturada.

A suspensão resultante foi diluída com 30 ml de acetato de

etila. Após separação de fase, a camada orgânica foi lavada uma vez com solução saturada de $NaHCO_3$ (rendimento bruto em fase orgânica determinado por HPLC quantitativo: 77 %) e concentrado sob pressão reduzida até secura.

O produto bruto foi cristalizado a partir do refluxo de tolueno (100 g) dando o composto titular como um pó cristalino branco (68 % de rendimento, 96 % pureza por HPLC quantitativo, 1,4 % em peso composto F).

Exemplo 3: Sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila com tosilato de piperidina, trifluorometilsulfinato de potássio e cloreto de tionila, em 6,5 equivalentes molares de tolueno

A preparação foi conduzida como descrito acima para exemplo 2, dando o composto titular como um pó cristalino branco (76 % de rendimento bruto, 68 % de rendimento após recristalização, 96 % pureza por HPLC quantitativo, 1,7 % em peso composto F).

Exemplos comparativos

Alquil aminas secundárias que formam complexos de aminoácidos com ácido clorídrico ou fluorídrico como dimetilamina, dietilamina e diisopropilamina deram precipitados insolúveis que permanecem com o produto durante todo o trabalho e recristalização.

Para um Exemplo comparativo, tosilato de dietilamina foi selecionado como o complexo de aminoácido como ele é de algum modo de uma estrutura e peso molecular relacionados como algumas aminas cíclicas secundárias de acordo com a presente invenção.

Exemplo C1:

Sulfinilação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila com tosilato de dietilamina, trifluorometilsulfinato de potássio e cloreto de tionila, em 6,5 equivalentes molares de tolueno

A preparação foi conduzida como descrito acima para exemplo

2, dando o composto titular como um pó cristalino branco (71 % de rendimento bruto, 65 % de rendimento após recristalização, 94 % pureza por HPLC quantitativo, 1,8 % em peso composto F).

Assim, nesta experiência, foi demonstrado que o processo da invenção dá rendimentos maiores e purezas maiores como comparado com um processo de sulfinilação similar descrito na técnica anterior.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a sulfinilação de um derivado de pirazol, caracterizado em que 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) é reagida com um agente sulfinilante S na presença de pelo menos um complexo de aminoácido em que a(s) amina(s) são selecionadas dentre aminas cíclicas secundárias selecionadas de piperidina, 2-metilpiperidina, 4-metilpiperidina, pirrolidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina, imidazolidina, pirrol, piperazina, e morfolina, e o(s) ácido(s) são selecionados de ácido p-toluenosslfônico, ácido benzeno sulfônico, ácido 4-etil benzeno sulfônico, ácido 4-cloro benzeno sulfônico, ácido xileno sulfônico, ácido 2,3-dimetilbenzeno sulfônico, ácido 2,4-dimetilbenzeno sulfônico, ácido 2,5 dimetilbenzeno sulfônico, ácido 2,6 dimetilbenzeno sulfônico, ácido 1-naftalenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, misturas de dois ou mais dos isômeros de ácido dimetilbenzeno sulfônico, ácido mesitileno sulfônico, ácido metanossulfônico, ácido cânfora sulfônico, e ácido trifluorometilsulfônico, e com a adição de um agente halogenante, em que

S é $[CF_3S(O)]_2O$; ou

$CF_3S(O)X$ em que

X significa fluoro, cloro, bromo, iodo, um grupo hidróxi, ou um sal de metal alcalino ou alcalino-terroso do grupo hidróxi; ou

misturas dos mesmos.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente halogenante é selecionado dentre cloreto de tionila, brometo de tionila, oxicloreto de fósforo, cloreto de oxalila, fosgênio, trifosgênio ($(CCl_3)_2C(=O)$), cloroformiatos, pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, triclorometilclorometanoato, e cloreto de ácido xilenossulfônico.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o agente halogenante é um agente clorante selecionado dentre cloreto de tionila e oxicloreto de fósforo.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que as aminas cíclicas secundárias do complexo de aminoácido são definidas pela fórmula

NHR^1R^2

em que R^1 e R^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados formam um sistema de anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado, de 3 a 10 membros que é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos C_1-C_8-alquila ou C_1-C_8-haloalquila e que pode conter 1 a 3 de outros heteroátomos selecionados dentre oxigênio, nitrogênio e enxofre.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a amina do complexo de aminoácido é selecionada dentre morfolina, piperidina, e pirrolidina.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o ácido do complexo de aminoácido é selecionado dentre ácido p-toluenossulfônico, ácido benzeno sulfônico, e ácido xileno sulfônico.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o agente sulfinilante S é selecionado dentre $CF_3S(O)Cl$, $CF_3S(O)OH$, $[CF_3S(O)]_2O$, $CF_3S(O)ONa$, $CF_3S(O)OK$, e misturas dos mesmos.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a reação é conduzida em um solvente orgânico selecionado dentre tolueno, benzeno, xileno, trifluorometilbenzeno, monoclorobenzeno, diclorobenzeno e etilbenzeno.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a solução de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila é adicionada a uma mistura de reação do agente sulfinilante, o complexo de aminoácido e o agente

halogenante.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que 1,4 a 2,2 equivalentes molares do complexo de aminoácido com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são usados.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que 1,15 a 1,35 equivalentes molares do agente halogenante com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são usados.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que 1,0 a 1,3 equivalentes molares do agente sulfinilante com relação a 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila são usados.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que, após combinação de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila, o agente sulfinilante, o complexo de aminoácido, e o agente halogenante, a temperatura é elevada a 30°C a 55°C, preferivelmente 30°C a 39°C, em 5 a 60 minutos.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o produto de reação de ser 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila é cristalizado a partir de uma solução de monoclorobenzeno, diclorobenzeno, etilbenzeno ou tolueno.

15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que em uma etapa adicional, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila é formulada em uma composição pesticida aceitável em veterinária.

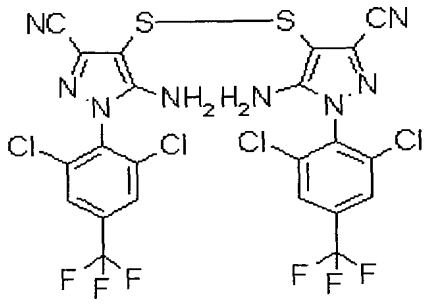
16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 14, caracterizado pelo fato de que em uma etapa adicional, 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila é formulada em uma composição parasiticida aceitável em veterinária.

17. Composto, caracterizado pelo fato de ser 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

18. Composto, caracterizado pelo fato de ser 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 14, que contém menos do que 20 ppm de bromo.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de ser 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, que contém menos do que 10 ppm do composto D



Composto D

20. Composto de acordo com as reivindicações 18 ou 19, caracterizado pelo fato de ser 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e em uma atmosfera inerte, que contém menos do que 200 ppm de compostos contendo enxofre em seu estado de oxidação (IV).

21. Composição pesticida ou parasiticida, caracterizada pelo

fato de conter 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila como definida em qualquer uma das reivindicações 17 a 20.

22. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser para combater pragas, o composto sendo 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila, preparado por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou o composto sendo como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 20.

23. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser para combater pragas e parasitas contra a saúde de animais, o composto sendo 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou o composto sendo como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 20.

24. Método para controlar insetos, acarídeos ou nematódeos, caracterizado pelo fato de ser por contato do inseto, acarídeo ou nematódeo ou seu suprimento de alimentação, habitat, área de criação ou seu local com uma quantidade pesticidamente eficaz de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou o composto sendo como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 20.

25. Método para proteger plantas em crescimento do ataque ou infestação por insetos, acarídeos ou nematódeos, caracterizado pelo fato de ser por aplicação à folhagem ou às sementes das plantas, ou ao solo ou água em que elas estão crescendo, uma quantidade pesticidamente eficaz 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 14, ou o composto sendo como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 20.

26. Método de acordo com as reivindicações 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila é aplicada em uma quantidade de 5 g/ha a 2000 g/ha.

27. Método para tratar, controlar, prevenir ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas, caracterizado pelo fato de compreender administrar ou aplicar oralmente, topicamente ou parenteralmente aos animais ou a seu habitat uma quantidade parasiticidamente eficaz de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 20 ou seus enantiômeros ou sais aceitáveis em veterinária.

28. Processo para a preparação de uma composição para tratar, controlar, prevenir ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas, caracterizado pelo fato de compreender misturar 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila preparada por um processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou o composto sendo como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 20, ou seus enantiômeros ou sais aceitáveis em veterinária com um carreador aceitável em veterinária.

29. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-4-(trifluorometilsulfinil)-pirazol-3-carbonitrila ou seu enantiômeros ou sal aceitável em veterinária está presente em uma quantidade parasiticidamente eficaz.

RESUMO

"PROCESSO PARA A SULFINILAÇÃO DE UM DERIVADO DE PIRAZOL, COMPOSTO, COMPOSIÇÃO PESTICIDA OU PARASITICIDA, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODOS PARA CONTROLAR INSETOS, ACARÍDEOS OU NEMATÓDEOS, PARA PROTEGER PLANTAS EM CRESCIMENTO E PARA TRATAR, CONTROLAR, PREVENIR OU PROTEGER ANIMAIS, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO"

A presente invenção refere-se a um processo para a sulfinilação de um derivado de pirazol, caracterizado em que 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila (II) é reagida com um agente sulfinilante S na presença de pelo menos um complexo de aminoácido em que a(s) amina(s) são selecionadas dentre aminas cíclicas secundárias e o(s) ácido(s) são selecionados dentre derivados de ácido sulfônico, e com a' adição de um agente halogenante, em que S é $[CF_3S(O)]_2O$; ou $CF_3S(O)X$ em que X significa fluoro, cloro, bromo, iodo, um grupo hidróxi, ou um sal de metal alcalino ou alcalino-terroso do grupo hidróxi; ou misturas dos mesmos.