



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98475** (13) **C2**

(51) МПК (2012.01)

C07D 231/44 (2006.01)**A01N 43/56** (2006.01)**A61K 31/415** (2006.01)**A61P 33/00****A01N 31/08** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2009 05383	(72) Винахідник(и):	Зукопп Мартін (DE), Кун Олівер (DE/LU), Грьонінг Карстен (DE), Кайль Міхаель (DE), Лонглет Джон Дж. (US)
(22) Дата подання заявки:	05.11.2007	(73) Власник(и):	БАСФ СЕ, D-67056 Ludwigshafen, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.05.2012	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/865,178, 60/913,646	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP0295117 A 14.12.1988 US5618945 A 08.04.1997 CN1374298 A 16.10.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.11.2006, 24.04.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.07.2009, Бюл.№ 13		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2012, Бюл.№ 10		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2007/061894, 05.11.2007		

(54) СПОСІБ СУЛЬФІНІЛУВАННЯ ПОХІДНОЇ ПІРАЗОЛУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нового способу сульфінілування похідної піразолу, в якому 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрил (II) піддають реакції із сульфінілувальним агентом S у присутності принаймні одного аміно/кислотного комплексу, у якому амін(и) вибраний(і) із вторинних і/або третинних амінів, а кислота(и) вибрана(і) із фтористоводневої, хлористоводневої, бромистоводневої і йодистоводневої кислоти й похідних сульфенової кислоти, при додаванні галогенувального агента, де S являє собою $[\text{CF}_3\text{S}(\text{O})]_2\text{O}$; або $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{X}$, де X означає фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу або сіль лужного або лужноземельного металу гідроксигрупи; або їх суміші, де температура реакційної суміші ніколи не перевищує 39 °C.

UA 98475 C2

Даний винахід стосується нового способу сульфонування похідної піразолу, який характеризується тим, що 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрил (II) піддають реакції із сульфонувальним агентом S у присутності, принаймні, одного аміно/кислотного комплексу, де амін(и) вибраний(і) із вторинних і/або третинних амінів, а кислота(и) вибрана(і) із фтористоводневої, хлористоводневої, бромистоводневої, йодистоводневої кислоти й похідних сульфонових кислоти, з додаванням галогенувального агента, де S являє собою $[\text{CF}_3\text{S}(\text{O})]_2\text{O}$; або

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{X}$, де

X означає фтор, хлор, бром, йод, гідроксигрупу або сіль лужного або лужноземельного металу гідроксигрупи; або їх суміші, де температура реакційної суміші ніколи не перевищує 39°C .

Сульфонування сполуки піразольного типу стосується заміщення атома водню на атомі вуглецю піразольного гетероциклу $\text{RS}(\text{=O})$ -групою.

Безпосереднє сульфонування різних органічних молекул (не включаючи похідні піразолу) при використанні суміші $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ і $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ було описано в Т. Billard, A. Greiner, B. R. Langlois, Tetrahedron 55 (1999), стор. 7243-7250. Крім того, C. Wakselman, M. Tordeux, C. Freslon, L. Saint-Jalmes, Synlett 2001, стор. 550-552, показали, що безпосереднє сульфонування ароматичних сполук відбувається за допомогою $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ або $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$ у присутності трифлатної кислоти ($\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$).

Способи для безпосереднього сульфонування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу (M) були описані в EP-A 668 269, EP-A 1 331 222, CN-A 1374298, і в Y. Huilong, M. Zengeng, W. Shujuan, J. Hebei University of Science of Technology, том 25(2), Sum 69 (2004), сер. № 1008-1542 (2004)02-0018-03.

В EP 668 269 було описано сульфонування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу (II) за допомогою трифторметилсульфі нової кислоти $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OH}$ і її похідних $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ або $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$. Як хлорувальний реагент згадуються фосген, хлорформіати, PCl_5 і SOCl_2 . Описується, що реагент ("сполука C") вибраний із групи, яка складається з тозилатів, гідрохлоридів і мезилатів первинного, вторинного або четвертинного аміну, переважно з диметиламіну, піридину, триметиламіну, діетиламіну або ізопропіламіну або газоподібного хлористого водню, необов'язково в присутності еквімолярної кількості пара-толуолсульфонових кислоти, може додаватися для завершення реакції. Реакцію можна здійснювати при температурах від 30 до 50°C . Наводяться приклади для наступних комбінацій реагентів і температур:

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$, диметиламін п-тозилат, 50°C ;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$, піридин гідрохлоридна сіль, 50°C ;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, п-толуолсульфонових кислота, хлористоводнева кислота, 50°C ;

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$, диметиламін п-тозилат, хлористоводнева кислота, 50°C ; і

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$, диметиламін п-тозилат, SOCl_2 ; відповідно до цього конкретного прикладу SOCl_2 спочатку додають при 5°C , потім реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом декількох годин, після чого температуру підвищують до 50°C . Реакції, які здійснюють при використанні $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ як сульфонувальний агент, дають найвищий вихід кінцевого продукту.

Спосіб, описаний в CN-A 1374298, був удосконалений для подолання деяких недоліків процесу, описаного в EP 668 269. CN-A 1374298 посиляється на те, що $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{Cl}$ є вкрай нестабільною сполукою, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ і CF_3SOOH є відносно складними для одержання, а реактивність $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$ невисока, а також що вихід реакції сульфонування є відповідно низьким. CN-A 1374298 описує сульфонування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу (II) при використанні калієвої солі трифторметилсульфінової кислоти, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$, або сумішей калієвої й натрієвої солі трифторметилсульфінової кислоти, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$ з $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$, де сульфонувальний агент з'єднують із POCl_3 , PCl_3 , SOCl_2 , COCl_2 або трихлорметилхлорметаноатом. Необов'язково, аміно/кислотний комплекс диметиламін п-тозилат може додаватися для завершення реакції. Наводяться приклади для наступних комбінацій реагентів:

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}$; диметиламін п-тозилат;

POCl_3 ; і $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OK}/\text{Na}$; диметиламін п-тозилат; SOCl_2 .

Наведені температури прикладів реакційних сумішей становили від 40°C до 60°C .

Huilong і ін. описує реакцію 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу (II) з натрієвою сіллю трифторметилсульфінової кислоти ($\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{ONa}$), диметиламін п-тозилатом і SOCl_2 , з додаванням каталітичних кількостей ДМФ

(диметилформаміду). Температуру підтримували на рівні 3°C впродовж 10 хвилин, після чого неї піднімали до кімнатної температури, а потім до 50°C (10 годин).

Як описано в EP-A 1 331 222, 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрил (II) піддають сульфінілуванню при використанні N-трифторметилсульфінілсукциніміду як сульфінілувального агента в присутності триетиламіну й без додавання хлорувального реагенту. Ізолюють проміжну сполуку N-трифторметилсульфініламінопіразол і в умовах перестановки Тіа-Фріса при температурах від 35 °C до 55°C перетворюють його в заключний продукт 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил.

Таким чином, сульфінілуванню 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу (II) до заключного продукту 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу (звичайна назва: фіпроніл) була приділена значна увага в літературі, при цьому центр уваги був спрямований на оптимізацію сульфінілувального агента. Удосконалення процесу, описані в літературі, застосовують п-тозилат диметиламіну й температури на рівні приблизно 50°C як стандартні умови реакції.

Однак, а також відповідно до того, що вказано в недавній оглядовій статті "Дослідницький прогрес у синтезі фіпронілу і його основні проміжні сполуки", Chinese Journal of Pesticides, 2004, том 43, № 12, 529-531, сульфінілування піразольної проміжної сполуки усе ще є в загальному випадку неприйнятним для промислового одержання в більших кількостях.

Продуктом реакції даного процесу сульфінілування є фіпроніл, який являє собою ринковий інсектицид значного інтересу. У загальному випадку процеси технічного виробництва пестицидів повинні відповідати високим вимогам відносно виходу й чистоти продукту із причин рентабельності, а також, що є більш важливим, для того, щоб уникнути присутності потенційно токсичних побічних продуктів. Це особливо стосується фіпронілу, оскільки він також використовується в продуктах для захисту тварин і, таким чином, контактує зі свійськими тваринами.

Крім того, узаконеною вимогою до процесу технічного виробництва є запобігання впливу на працівників фабрики, а також на навколишнє середовище реагентів, які можуть мати шкідливий вплив на здоров'я працівників або навколишнє середовище. Таким чином, є бажаним мати процес технічного виробництва, що дозволяє уникнути застосування газоподібних реагентів, таких, як диметиламін.

Крім того, при переведенні процесу від лабораторних масштабів до технічних масштабів можуть виникати проблеми, яких не існувало як таких або які до певного ступеня не можна було передбачити в лабораторії.

- Наприклад, завантаження та/або розчинення об'ємних вихідних матеріалів може зайняти набагато більше часу при більших масштабах, ніж у маленькій колбі, з тим ефектом, що кінетика реакції істотно змінюються й, таким чином, змінюється процес перетворення й спектр одержуваних продуктів.

- Інший приклад, який може бути згаданий, являє собою появу побічних продуктів, які завдяки їх розчинності або структурі складно відокремити від бажаного основного продукту в більших масштабах. Можуть виникати проблеми з екстракцією, фільтруванням і засміченням фільтра. Нерозчинні вихідні матеріали або побічні продукти реакції можуть також потребувати перемішування, нагрівання при розчиненні або прокачування за допомогою помпи, що, таким чином, приводить до утворення неомогенних реакційних сумішей.

- Ще однією проблемою є контроль температури реакції при великомасштабних процесах. Температурні режими в загальному випадку є більш низькими, що може впливати на спектр побічних продуктів. Оскільки високі значення температури реакції та/або агресивне реакційне середовище можуть викликати корозію, а також з економічних причин, помірні умови реакції (низькі температури) є переважними.

- Гігроскопічні властивості твердих речовин можуть ускладнювати реакції, які сприятливо проходять в умовах при істотній відсутності води. Наприклад, коли процес, як визначено вище, проводять із використанням аміно/кислотного комплексу, де кислота являє собою H₂SO₄, а не кислоти, як визначено для процесу відповідно до винаходу, вихід продукту реакції може бути вкрай низьким.

У процесі відповідно до винаходу переважно використовуються нерекційноздатні каталізатори для того, щоб уникнути утворення побічних

продуктів реакції. Специфічні вторинні або первинні аміни можуть реагувати із сульфінілувальним агентом і утворювати нерозчинні тверді речовини, які викликають проблеми з перемішуванням реакційної суміші.

- З метою поліпшення процесу обробки переважно використовують реагенти, які можуть бути вилучені при використанні процесу дистиляції. Тверді речовини видаляють шляхом промивання кислотними або лужними розчинниками. Не є переважним використовувати реагенти, які мають властивості міжфазних каталізаторів і можуть перешкоджати розділенню фаз у процесі обробки.

У цьому контексті й з урахуванням того факту, що одним з основних вихідних матеріалів для сучасного промислового одержання фіпронілу є CF_3Br (дивися, наприклад, WO 01/30760), що демонструє високу токсичність для навколишнього середовища й передбачається як такий, який підлягає вилученню із процесу виробництва відповідно до Монреальського Протоколу з речовин, які виснажують озоновий шар (він може використовуватися тільки як вихідний матеріал для продукції), задачею даного винаходу є розробка нового великомасштабного промислового способу виробництва фіпронілу, що забезпечує одержання фіпронілу з високим ступенем чистоти й високим виходом, дозволяючи в той же час уникнути застосування небезпечних реагентів і уникнути проблем, пов'язаних з технічним контролем реакції.

Таким чином, був відкритий спосіб, визначений на початку. Отриманий продукт фіпроніл є прийнятним для застосування як пестицид для сільськогосподарських цілей, а також для несільськогосподарського застосування для боротьби зі шкідниками. Крім того, отриманий фіпроніл є прийнятним для використання в галузі ветеринарії для боротьби зі шкідниками й паразитами тварин, зокрема, для тривалого захисту від бліх і кліщів у ссавців.

Таким чином, даний винахід також стосується пестицидної або паразитицидної композиції, що містить 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил, отриманий при використанні способу відповідно до винаходу.

Крім того, даний винахід стосується способу контролю комах, кліщів або нематод шляхом контакту комах, кліщів або нематод або їх кормових ресурсів, середовища перебування, місця розмноження або їх вогнища, пестицидно ефективною кількістю 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу відповідно до винаходу, а також способу захисту зростаючих рослин від нападу або інвазії комахами, кліщами або нематодами шляхом застосування до листя або насіння рослин, до ґрунту або до води, у якій вони ростуть, пестицидно ефективною кількістю 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу відповідно до винаходу. Відповідно до цих способів 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил звичайно застосовують у кількості від 5 г/га до 2000 г/га.

Разом з тим, даний винахід стосується способу лікування, контролю, запобігання або захисту тварин від інвазії або інфекції паразитами, що включає пероральне, місцеве або парентеральне введення або застосування до тварин або до їх середовища перебування паразитицидно ефективною кількістю 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу відповідно до винаходу, або його ветеринарно прийнятних енантімерів або солей.

Даний винахід також стосується способу одержання композиції для лікування, контролю, запобігання або захисту тварин від інвазії або інфекції паразитами, що включає змішування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу відповідно до винаходу, або його ветеринарно прийнятних енантімерів або солей, з ветеринарно прийнятним носієм. Композиція може бути або у вигляді концентрату, або містити 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил у паразитицидно ефективній кількості.

Незважаючи на те, що приклади наведені для певних аміно/кислотних комплексів, які додаються спочатку або в процесі реакції сульфінілування, не існує догм щодо критичної важливості специфічної природи аміно/кислотного комплексу відносно контролю реакції або відносно виходу та/або чистоти заключного продукту фіпронілу.

В EP-A1 668 269 наведені загальні рекомендації із проведення реакції в інтервалі температур від 0°C до 100°C , переважно від 3°C до 60°C , і найбільш переважно від 30°C до 55°C . Відповідно до прописів прикладів температура реакції в кожному випадку досягає 50°C і підтримується на цьому рівні протягом декількох годин.

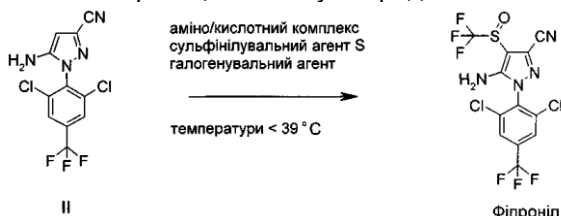
Подібно до цього в CN-A 1374298 і в Huilong і ін. наведені приклади для температурного інтервалу від 40°C до 60°C (CN-A 1374298) і 50°C (Huilong і ін.).

Документи рівня техніки не згадують проблему оптимізації контролю реакції для того, щоб одержати високий ступінь чистоти заключного продукту фіпронілу. За тієї обставини, що температурам не приділяється особливої уваги в галузі техніки - у той час, як інтенсивно

обговорюється вибір сульфінілувального агента - було особливо дивним виявити сильний вплив температури реакції на спектр побічних продуктів.

Новим об'єктом даного винаходу, таким чином, є спосіб сульфінілування похідної піразолу, що характеризується тим, що 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрил (II) піддають реакції із сульфінілувальним агентом S, як визначено в даній заявці вище, у присутності, принаймні, одного аміно/кислотного комплексу, де амін(и) вибраний(і) із вторинних і/або третинних амінів, а кислота(и) вибрана(і) із фтористоводневої, хлористоводневої, бромистоводневої, йодистоводневої кислоти й похідних сульфенової кислоти, з додаванням галогенувального агента.

Схема реакції може бути представлена так, як показано нижче:



Температури реакції не перевищують 36 °С. Найвища температура переважно становить від 25 °С до 39 °С, навіть більш переважно від 31 °С до 39 °С, переважно від 32 °С до 36 °С.

Сульфінілувальний агент переважно вибраний із трифторметилсульфінілфториду, трифторметилсульфінілхлориду, трифторметилсульфінілброміду, трифторметилсульфінілйодиду, трифторметилсульфінової кислоти, ангідриду трифторметилсульфінової кислоти, солі трифторметилсульфіналу натрію, солі трифторметилсульфіналу калію і їх сумішей.

Сульфінілувальний агент більш переважно вибраний із трифторметилсульфінової кислоти, ангідриду трифторметилсульфінової кислоти, солі трифторметилсульфіналу натрію, солі трифторметилсульфіналу калію і їх сумішей.

Відповідно до переважного втілення винаходу трифторметилсульфінілфторид, трифторметилсульфінілхлорид, трифторметилсульфінілбромід або трифторметилсульфінілйодид, більш переважно трифторметилсульфінілхлорид, використовується як сульфінілувальний агент.

Відповідно до переважного втілення винаходу сіль трифторметилсульфіналу натрію використовується як сульфінілувальний агент.

Відповідно до іншого переважного втілення даного винаходу сіль трифторметилсульфіналу калію використовується як сульфінілувальний агент.

Відповідно до ще одного переважного втілення даного винаходу трифторметилсульфінова кислота використовується як сульфінілувальний агент.

Відповідно до ще одного переважного втілення даного винаходу ангідрид трифторметилсульфінової кислоти використовується як сульфінілувальний агент.

Відповідно до переважного втілення винаходу суміш солей трифторметилсульфіналу натрію й калію, у співвідношенні від 0,01:99,99 ваг. % до 50:50 ваг. % використовується як сульфінілувальний агент.

Є переважним, коли використовується від 1,0 до 1,35 молярних еквівалентів, найбільш переважно 1,2 молярних еквівалентів, сульфінілувального агента по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу.

У переважному втіленні сульфінілувальний агент висушують перед його застосуванням до одержання його в істотно вільній від води формі. "Вільний від води" означає, що вміст води у твердій речовині не перевищує 5 част, на млн. - 100 част, на млн.

Галогенувальний агент вибраний з тіонілхлориду, тіонілброміду, фосфороксихлориду, оксалілхлориду, фосгену, трифосгену ((CCl₃)₂C(=O)), хлорформіатів, фосфорпентахлориду, фосфортрихлориду, трихлорметилхлорметаноату й хлориду ксиленсульфенової кислоти.

Відповідно до переважного втілення винаходу хлорувальний агент використовується як галогенувальний агент. Переважно, коли тіонілхлорид або фосфороксихлорид застосовують як хлорувальний агент.

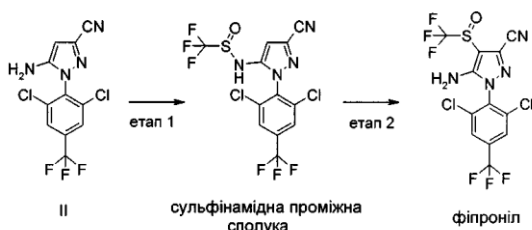
Відповідно до іншого переважного втілення даного винаходу фосфороксихлорид використовується як хлорувальний агент.

Найбільш переважно, коли тіонілхлорид використовується як хлорувальний агент.

Переважно використовують від 1,15 до 1,35 молярних еквівалентів, найбільш переважно приблизно 1,2 молярні еквіваленти, галогенувального агента по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу.

Ми виявили, що крім вибору температури реакції, вибір аміно/кислотного комплексу відіграє ключову роль у сульфінілуванні 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу. Критичні властивості, які впливають на реакцію сульфінілування, являють собою: просторові (об'ємні) властивості, значення pH, розчинність і молекулярна вага.

Реакція сульфінілування відповідно до даного винаходу являє собою синтез, що відбувається в одній посудині, двоетапної реакції. На першому етапі відбувається додавання $\text{CF}_3\text{S(O)}$ -групи до аміногрупи піразольного кільця. На другому етапі утворюється фіпроніл за допомогою перестановки Тіа-Фріса:



Аміно/кислотний комплекс має дві функції в цій двоетапній реакції: (1) коли сульфінілати використовуються як сульфінілувальні агенти, він каталізує активацію сульфінату за допомогою галогенувального агента за допомогою проміжного утворення сульфінової кислоти. Для цього необхідні каталітичні кількості від 0,01 до 1,0 молярного еквівалента аміно/кислотного комплексу по відношенню до піразольної сполуки II. (2) Це прискорює перестановку Тіа-Фріса й дуже впливає на селективність. З метою одержання високого виходу продукту й високого ступеня чистоти загальні кількості понад 1 молярний еквівалент аміно/кислотного комплексу по відношенню до піразольної сполуки II переважно використовуються для етапу 2.

Переважними є аміно/кислотні комплекси, які демонструють низьку гігроскопічність або істотно не мають гігроскопічності, оскільки спосіб сульфінілування відповідно до даного винаходу переважно здійснюють при істотній відсутності води (тобто від 5 до 100 част, на млн.).

Переважні аміни для використання в даному винаході являють собою третинні аміни, такі, як алкіламіни, такі, як триметиламін, триетиламін, трипропіламін, триізопропіламін, трибутиламін, диметилетиламін, діетилметиламін, диметил н-пропіламін, діізопропілетиламін, DBU (1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен), DBN (1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ен), метилморфолін, етилморфолін, N,N-диметиланілін, метилпіперидин, метилпіролідін або метилдіабензиламін; або ароматичні аміни, такі, як піридин, DMAP (диметиламінопіридин), колідин, лутидин, піримідин, піразин або піперазин, або вторинні аміни, такі, як алкіламіни, такі, як диметилетиламін, діетилметиламін, дипропіламін, діізопропіламін, дибутиламін, етилметиламін, ізопропілметиламін або ізопропілетиламін; або

циклічні вторинні аміни формули NHR^1R^2 , де R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 10-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, яка є незаміщеною або заміщеною 1 - 3 C_1 - C_3 -алкільними або C_1 - C_8 -галоалкільними групами, і яка може містити від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з кисню, азоту й сірки, переважно з кисню й азоту.

Переважні аміни для використання в даному винаході являють собою вторинні аміни.

Переважні вторинні аміни являють собою алкіламіни диметилетиламін, діетилметиламін, дипропіламін, діізопропіламін, дибутиламін, етилметиламін, ізопропілметиламін або ізопропілетиламін.

Переважно, коли цикллічні вторинні аміни аміно/кислотного комплексу визначаються формулою NHR^1R^2 , де R^1 і R^2 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 10-членну насичену або частково ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, переважно 5- - 6-членну насичену гетероциклічну кільцеву систему, яка є незаміщеною або заміщеною 1 - 3 C_1 - C_8 -алкільними або C_1 - C_8 -галоалкільними групами, переважно 1-3 C_1 - C_3 -алкільними або C_1 - C_3 -галоалкільними групами, найбільш переважно 1-3 C_1 - C_3 -алкільними групами, найбільш переважно 1-3 метильними групами, і яка може містити від 1 до 3 додаткових гетероатомів, вибраних з кисню, азоту й сірки, переважно з кисню й азоту.

Крім того, переважні вторинні аміни являють собою цикллічні вторинні аміни, такі, як піперидин, піперидин, що є заміщеним C_1 - C_8 -алкілом або C_1 - C_8 -галоалкілом, переважно C_1 - C_2 -алкілом або C_1 - C_2 -галоалкілом, такі, як 2-метилпіперидин або 4-метилпіперидин, піролідін, імідазолідін, пірол, піперазин або морфолін, переважно морфолін, піперидин, піролідін,

піролідін, що є заміщеним C₁-C₈-алкілом або C₁-C₈-галоалкілом, такий, як 2-метилпіролідін або 3-метилпіролідін.

У випадку, коли використовуються вторинні аміни, відповідна кислота аміно/кислотного комплексу переважно вибрана з похідної сульфенової кислоти.

Особливо переважні аміни для використання в даному винаході являють собою третинні аміни.

Переважні третинні аміни являють собою алкіламіни, такі, як триметиламін, триетиламін, трипропіламін, триізопропіламін, трибутиламін, диметилетиламін, діетилметиламін, диметил н-пропіламін, діізопропілетиламін, DBU (1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен), DBN (1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ен), метилморфолін, етилморфолін, N,N-диметиланілін, метилпіперидин, метилпіролідін або метилдіабензиламін; або

ароматичні аміни, такі, як піридин, DMAP (диметиламінопіридин), колідин, лутидин, піримідин, піразин або піперазин.

У додатковому переважному втіленні третинний амін вибраний з триетиламіну, трипропіламіну, триізопропіламіну, трибутиламіну, діізопропілетиламіну, DBU (1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ену), DBN (1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ену), метилморфоліну, етилморфоліну, N, N-диметиланіліну, метилпіперидину, метилпіролідину або метилдіабензиламіну; DMAP (диметиламінопіридину), колідину, лутидину, піримідину, піразину й піперазину.

В іншому переважному втіленні третинні аміни вибрані з триметиламіну, триетиламіну, диметилетиламіну, діетилметиламіну, диметил н-пропіламіну, метиморфоліну, N,N-диметиланіліну, метилпіперидину, метилпіролідину, метилдіабензиламіну й піридину.

Особливо переважними є триметиламін, триетиламін, диметилетиламін, диметил н-пропіламіну або піридин. Досить переважними є триетиламін і піридин. У досить переважному втіленні амін являє собою триетиламін. Крім того, у досить переважному втіленні амін являє собою піридин. У досить переважному втіленні амін також являє собою триметиламін. Крім того, у досить переважному втіленні, принаймні, одна з алкільних груп, приєднаних до атома азоту аміну, являє собою метильну групу. У найбільш переважному втіленні атом азоту групи аміну є sp³-гібридизованим, тобто, він не утворює подвійного зв'язку із сусіднім атомом.

Переважні кислоти аміно/кислотного комплексу для використання в даному винаході являють собою хлористоводневу кислоту, фтористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, йодистоводневу кислоту або похідні сульфенової кислоти, наприклад, п-толуолсульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, 4-етилбензолсульфонову кислоту, 4-хлорбензолсульфонову кислоту, ксиленсульфонову кислоту, 2,3-диметилбензолсульфонову кислоту, 2,4-диметилбензолсульфонову кислоту, 2,5-диметилбензолсульфонову кислоту, 2,6-диметилбензолсульфонову кислоту, 1-нафталінсульфонову кислоту, 2-нафталінсульфонову кислоту, суміші двох або більше ізомерів диметилбензолсульфонових кислот або мезитиленсульфонову кислоту; або алкіл сульфенові кислоти, наприклад, метансульфонову кислоту або камфорсульфонову кислоту; або галоалкілсульфенові кислоти, наприклад, трифторметилсульфонову кислоту. Особливо переважними є кислоти зі значенням рН, нижче 2.

Найбільш переважні кислоти являють собою хлористоводневу кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, ксиленсульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту, трифторметилсульфонову кислоту, мезитиленсульфонову кислоту, особливо, п-толуолсульфонову кислоту, ксиленсульфонову кислоту й бензолсульфонову кислоту.

У випадку, коли амін являє собою вторинний амін, застосування похідних сульфенової кислоти є переважним.

З аміно/кислотних комплексів, які використовуються в даному винаході, ті, які мають значення рН, нижче 6, переважно 5, і вище 10, є переважними.

Переважні аміно/кислотні комплекси Q наведені в Таблиці 1, що наведена нижче.

Таблиця 1

№	Амін	Кислота
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

№	Амін	Кислота
Q-5	$N(CH_3)_3$	п-толуолсульфонова кислота
Q-6	$N(CH_3)_3$	бензолсульфонова кислота
Q-7	$N(CH_3)_3$	ксиленсульфонова кислота
Q-8	$N(CH_3)_3$	метансульфонова кислота
Q-9	$N(CH_3)_3$	трифторметилсульфонова кислота
Q-10	$N(CH_3)_3$	мезитиленсульфонова кислота
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	$N(CH_2CH_3)_3$	п-толуолсульфонова кислота
Q-16	$N(CH_2CH_3)_3$	бензолсульфонова кислота
Q-17	$N(CH_2CH_3)_3$	ксиленсульфонова кислота
Q-18	$N(CH_2CH_3)_3$	метансульфонова кислота
Q-19	$N(CH_2CH_3)_3$	трифторметилсульфонова кислота
Q-20	$N(CH_2CH_3)_3$	мезитиленсульфонова кислота
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	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	п-толуолсульфонова кислота
Q-26	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	бензолсульфонова кислота
Q-27	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	ксиленсульфонова кислота
Q-28	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	метансульфонова кислота
Q-29	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	трифторметилсульфонова кислота
Q-30	$N(CH_2CH_2CH_3)_3$	мезитиленсульфонова кислота
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	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	п-толуолсульфонова кислота
Q-36	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	бензолсульфонова кислота
Q-37	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	ксиленсульфонова кислота
Q-38	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	метансульфонова кислота

№	Амін	Кислота
Q-39	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	трифторметилсульфонова кислота
Q-40	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$	мезитиленсульфонова кислота
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	$N[CH(CH_3)_2]_3$	п-толуолсульфонова кислота
Q-46	$N[CH(CH_3)_2]_3$	бензолсульфонова кислота
Q-47	$N[CH(CH_3)_2]_3$	ксиленсульфонова кислота
Q-48	$N[CH(CH_3)_2]_3$	метансульфонова кислота
Q-49	$N[CH(CH_3)_2]_3$	трифторметилсульфонова кислота
Q-50	$N[CH(CH_3)_2]_3$	мезитиленсульфонова кислота
Q-51	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HF
Q-52	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HCl
Q-53	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HBr
Q-54	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	HI
Q-55	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	п-толуолсульфонова кислота
Q-56	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	бензолсульфонова кислота
Q-57	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	ксиленсульфонова кислота
Q-58	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	метансульфонова кислота
Q-59	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	трифторметилсульфонова кислота
Q-60	$N(CH_2CH_3)[(CH(CH_3)_2)_2]$	мезитиленсульфонова кислота
Q-61	DBU	HF
Q-62	DBU	HCl
Q-63	DBU	HBr
Q-64	DBU	HI
Q-65	DBU	п-толуолсульфонова кислота
Q-66	DBU	бензолсульфонова кислота
Q-67	DBU	ксиленсульфонова кислота
Q-68	DBU	метансульфонова кислота
Q-69	DBU	трифторметилсульфонова кислота
Q-70	DBU	мезитиленсульфонова кислота
Q-71	DBN	HF
Q-72	DBN	HCl

№	Амін	Кислота
Q-73	DBN	HBr
Q-74	DBN	HI
Q-75	DBN	п-толуолсульфонова кислота
Q-76	DBN	бензолсульфонова кислота
Q-77	DBN	ксиленсульфонова кислота
Q-78	DBN	метансульфонова кислота
Q-79	DBN	трифторметилсульфонова кислота
Q-80	DBN	мезитиленсульфонова кислота
Q-81	метил морфолін	HF
Q-82	метил морфолін	HCl
Q-83	метил морфолін	HBr
Q-84	метил морфолін	HI
Q-85	метил морфолін	п-толуолсульфонова кислота
Q-86	метил морфолін	бензолсульфонова кислота
Q-87	метил морфолін	ксиленсульфонова кислота
Q-88	метил морфолін	метансульфонова кислота
Q-89	метил морфолін	трифторметилсульфонова кислота
Q-90	метил морфолін	мезитиленсульфонова кислота
Q-91	етил морфолін	HF
Q-92	етил морфолін	HCl
Q-93	етил морфолін	HBr
Q-94	етил морфолін	HI
Q-95	етил морфолін	п-толуолсульфонова кислота
Q-96	етил морфолін	бензолсульфонова кислота
Q-97	етил морфолін	ксиленсульфонова кислота
Q-98	етил морфолін	метансульфонова кислота
Q-99	етил морфолін	трифторметилсульфонова кислота
Q-100	етил морфолін	мезитиленсульфонова кислота
Q-101	N,N-диметиланілін	HF
Q-102	N,N-диметиланілін	HCl
Q-103	N,N-диметиланілін	HBr
Q-104	N,N-диметиланілін	HI
Q-105	N,N-диметиланілін	п-толуолсульфонова кислота
Q-106	N,N-диметиланілін	бензолсульфонова кислота

№	Амін	Кислота
Q-107	N,N-диметиланілін	ксиленсульфонова кислота
Q-108	N,N-диметиланілін	метансульфонова кислота
Q-109	N,N-диметиланілін	трифторметилсульфонова кислота
Q-110	N,N-диметиланілін	мезитиленсульфонова кислота
Q-111	метил піперидин	HF
Q-112	метил піперидин	HCl
Q-113	метил піперидин	HBr
Q-114	метил піперидин	HI
Q-115	метил піперидин	п-толуолсульфонова кислота
Q-116	метил піперидин	бензолсульфонова кислота
Q-117	метил піперидин	ксиленсульфонова кислота
Q-118	метил піперидин	метансульфонова кислота
Q-119	метил піперидин	трифторметилсульфонова кислота
Q-120	метил піперидин	мезитиленсульфонова кислота
Q-121	метил піролідін	HF
Q-122	метил піролідін	HCl
Q-123	метил піролідін	HBr
Q-124	метил піролідін	HI
Q-125	метил піролідін	п-толуолсульфонова кислота
Q-126	метил піролідін	бензолсульфонова кислота
Q-127	метил піролідін	ксиленсульфонова кислота
Q-128	метил піролідін	метансульфонова кислота
Q-129	метил піролідін	трифторметилсульфонова кислота
Q-130	метил піролідін	мезитиленсульфонова кислота
Q-131	метил дибензиламін	HF
Q-132	метил дибензиламін	HCl
Q-133	метил дибензиламін	HBr
Q-134	метил дибензиламін	HI
Q-135	метил дибензиламін	п-толуолсульфонова кислота
Q-136	метил дибензиламін	бензолсульфонова кислота
Q-137	метил дибензиламін	ксиленсульфонова кислота
Q-138	метил дибензиламін	метансульфонова кислота
Q-139	метил дибензиламін	трифторметилсульфонова кислота
Q-140	метил дибензиламін	мезитиленсульфонова кислота

№	Амін	Кислота
Q-141	піридин	HF
Q-142	піридин	HCl
Q-143	піридин	HBr
Q-144	піридин	HI
Q-145	піридин	п-толуолсульфонова кислота
Q-146	піридин	бензолсульфонова кислота
Q-147	піридин	ксиленсульфонова кислота
Q-148	піридин	метансульфонова кислота
Q-149	піридин	трифторметилсульфонова кислота
Q-150	піридин	мезитиленсульфонова кислота
Q-151	DMAP	HF
Q-152	DMAP	HCl
Q-153	DMAP	HBr
Q-154	DMAP	HI
Q-155	DMAP	п-толуолсульфонова кислота
Q-156	DMAP	бензолсульфонова кислота
Q-157	DMAP	ксиленсульфонова кислота
Q-158	DMAP	метансульфонова кислота
Q-159	DMAP	трифторметилсульфонова кислота
Q-160	DMAP	мезитиленсульфонова кислота
Q-161	колідін	HF
Q-162	колідін	HCl
Q-163	колідін	HBr
Q-164	колідін	HI
Q-165	колідін	п-толуолсульфонова кислота
Q-166	колідін	бензолсульфонова кислота
Q-167	колідін	ксиленсульфонова кислота
Q-168	колідін	метансульфонова кислота
Q-169	колідін	трифторметилсульфонова кислота
Q-170	колідін	мезитиленсульфонова кислота
Q-171	лутидин	HF
Q-172	лутидин	HCl
Q-173	лутидин	HBr
Q-174	лутидин	HI

№	Амін	Кислота
Q-175	лутидин	п-толуолсульфонова кислота
Q-176	лутидин	бензолсульфонова кислота
Q-177	лутидин	ксиленсульфонова кислота
Q-178	лутидин	метансульфонова кислота
Q-179	лутидин	трифторметилсульфонова кислота
Q-180	лутидин	мезитиленсульфонова кислота
Q-181	піримідин	HF
Q-182	піримідин	HCl
Q-183	піримідин	HBr
Q-184	піримідин	HI
Q-185	піримідин	п-толуолсульфонова кислота
Q-186	піримідин	бензолсульфонова кислота
Q-187	піримідин	ксиленсульфонова кислота
Q-188	піримідин	метансульфонова кислота
Q-189	піримідин	трифторметилсульфонова кислота
Q-190	піримідин	мезитиленсульфонова кислота
Q-191	піразин	HF
Q-192	піразин	HCl
Q-193	піразин	HBr
Q-194	піразин	HI
Q-195	піразин	п-толуолсульфонова кислота
Q-196	піразин	бензолсульфонова кислота
Q-197	піразин	ксиленсульфонова кислота
Q-198	піразин	метансульфонова кислота
Q-199	піразин	трифторметилсульфонова кислота
Q-200	піразин	мезитиленсульфонова кислота
Q-201	піперазин	HF
Q-202	піперазин	HCl
Q-203	піперазин	HBr
Q-204	піперазин	HI
Q-205	піперазин	п-толуолсульфонова кислота
Q-206	піперазин	бензолсульфонова кислота
Q-207	піперазин	ксиленсульфонова кислота
Q-208	піперазин	метансульфонова кислота

№	Амін	Кислота
Q-209	піперазин	трифторметилсульфонова кислота
Q-210	піперазин	мезитиленсульфонова кислота
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	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	п-толуолсульфонова кислота
Q-216	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	бензолсульфонова кислота
Q-217	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	ксиленсульфонова кислота
Q-218	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	метансульфонова кислота
Q-219	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	трифторметилсульфонова кислота
Q-220	$N(CH_3)_2CH_2CH_3$	мезитиленсульфонова кислота
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	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	п-толуолсульфонова кислота
Q-226	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	бензолсульфонова кислота
Q-227	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	ксиленсульфонова кислота
Q-228	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	метансульфонова кислота
Q-229	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	трифторметилсульфонова кислота
Q-230	$N(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$	мезитиленсульфонова кислота
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	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	п-толуолсульфонова кислота
Q-236	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	бензолсульфонова кислота
Q-237	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	ксиленсульфонова кислота
Q-238	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	метансульфонова кислота
Q-239	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	трифторметилсульфонова кислота
Q-240	$NCH_3(CH_2CH_3)_2$	мезитиленсульфонова кислота
Q-241	$NH(CH_3)_2$	п-толуолсульфонова кислота
Q-242	$NH(CH_3)_2$	бензолсульфонова кислота

№	Амін	Кислота
Q-243	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	ксиленсульфонова кислота
Q-244	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	метансульфонова кислота
Q-245	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	трифторметилсульфонова кислота
Q-246	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	мезитиленсульфонова кислота
Q-247	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	п-толуолсульфонова кислота
Q-248	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	бензолсульфонова кислота
Q-249	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ксиленсульфонова кислота
Q-250	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	метансульфонова кислота
Q-251	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	трифторметилсульфонова кислота
Q-252	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	мезитиленсульфонова кислота
Q-253	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	п-толуолсульфонова кислота
Q-254	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	бензолсульфонова кислота
Q-255	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	ксиленсульфонова кислота
Q-256	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	метансульфонова кислота
Q-257	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	трифторметилсульфонова кислота
Q-258	$\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	мезитиленсульфонова кислота
Q-259	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	п-толуолсульфонова кислота
Q-260	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	бензолсульфонова кислота
Q-261	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	ксиленсульфонова кислота
Q-262	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	метансульфонова кислота
Q-263	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	трифторметилсульфонова кислота
Q-264	$\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$	мезитиленсульфонова кислота
Q-265	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	п-толуолсульфонова кислота
Q-266	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	бензолсульфонова кислота
Q-267	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	ксиленсульфонова кислота
Q-268	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	метансульфонова кислота
Q-269	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	трифторметилсульфонова кислота
Q-270	$\text{NHCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$	мезитиленсульфонова кислота
Q-271	$\text{NHCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	п-толуолсульфонова кислота
Q-272	$\text{NHCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	бензолсульфонова кислота
Q-273	$\text{NHCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	ксиленсульфонова кислота
Q-274	$\text{NHCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	метансульфонова кислота
Q-275	$\text{NHCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	трифторметилсульфонова кислота
Q-276	$\text{NHCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	мезитиленсульфонова кислота

№	Амін	Кислота
Q-277	морфолін	п-толуолсульфонова кислота
Q-278	морфолін	бензолсульфонова кислота
Q-279	морфолін	ксиленсульфонова кислота
Q-280	морфолін	метансульфонова кислота
Q-281	морфолін	трифторметилсульфонова кислота
Q-282	морфолін	мезитиленсульфонова кислота
Q-283	піперидин	п-толуолсульфонова кислота
Q-284	піперидин	бензолсульфонова кислота
Q-285	піперидин	ксиленсульфонова кислота
Q-286	піперидин	метансульфонова кислота
Q-287	піперидин	трифторметилсульфонова кислота
Q-288	піперидин	мезитиленсульфонова кислота
Q-289	4-метилпіперидин	п-толуолсульфонова кислота
Q-290	4-метилпіперидин	бензолсульфонова кислота
Q-291	4-метилпіперидин	ксиленсульфонова кислота
Q-292	4-метилпіперидин	метансульфонова кислота
Q-293	4-метилпіперидин	трифторметилсульфонова кислота
Q-294	4-метилпіперидин	мезитиленсульфонова кислота
Q-295	піролідин	п-толуолсульфонова кислота
Q-296	піролідин	бензолсульфонова кислота
Q-297	піролідин	ксиленсульфонова кислота
Q-298	піролідин	метансульфонова кислота
Q-299	піролідин	трифторметилсульфонова кислота
Q-300	піролідин	мезитиленсульфонова кислота
Q-301	імідазол	п-толуолсульфонова кислота
Q-302	імідазол	бензолсульфонова кислота
Q-303	імідазол	ксиленсульфонова кислота
Q-304	імідазол	метансульфонова кислота
Q-305	імідазол	трифторметилсульфонова кислота
Q-306	імідазол	трифторметилсульфонова кислота
Q-307	імідазол	мезитиленсульфонова кислота
Q-308	пірол	п-толуолсульфонова кислота
Q-309	пірол	бензолсульфонова кислота
Q-310	пірол	ксиленсульфонова кислота

№	Амін	Кислота
Q-311	пірол	метансульфонова кислота
Q-312	пірол	трифторметилсульфонова кислота
Q-313	пірол	мезитилсульфонова кислота
Q-314	піперазин	п-толуолсульфонова кислота
Q-315	піперазин	бензолсульфонова кислота
Q-316	піперазин	ксиленсульфонова кислота
Q-317	піперазин	метансульфонова кислота
Q-318	піперазин	трифторметилсульфонова кислота
Q-319	піперазин	мезитилсульфонова кислота
Q-320	4-метилпіперидин	п-толуолсульфонова кислота
Q-321	4-метилпіперидин	бензолсульфонова кислота
Q-322	4-метилпіперидин	ксиленсульфонова кислота
Q-323	4-метилпіперидин	метансульфонова кислота
Q-324	4-метилпіперидин	трифторметилсульфонова кислота
Q-325	4-метилпіперидин	мезитилсульфонова кислота
Q-326	2-метилпіролідін	п-толуолсульфонова кислота
Q-327	2-метилпіролідін	бензолсульфонова кислота
Q-328	2-метилпіролідін	ксиленсульфонова кислота
Q-329	2-метилпіролідін	метансульфонова кислота
Q-330	2-метилпіролідін	трифторметилсульфонова кислота
Q-331	2-метилпіролідін	мезитилсульфонова кислота

Коли амін являє собою третинний амін, то амінокислотні комплекси Таблиці 1, у яких кислота є хлористоводневою кислотою або бромистоводневою кислотою, зокрема, хлористоводневою кислотою, є переважними.

Крім того, аміно/кислотні комплекси Таблиці 1, у яких амін є третинним аміном, а кислота являє собою п-толуолсульфову кислоту, бензолсульфову кислоту або ксиленсульфову кислоту, є переважними.

Аміно/кислотні комплекси Таблиці 1 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 або Q-235 є переважними.

Більш переважними є аміно/кислотні комплекси Таблиці 1 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 або Q-237.

Найбільш переважними є аміно/кислотні комплекси Таблиці 1 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 або Q-237.

Амінокислотні комплекси Таблиці 1, у яких амін являє собою алкіламін Q-241, Q-242, Q-243, Q-247 або Q-249, є переважними.

Амінокислотні комплекси Таблиці 1, у яких амін являє собою вторинний амін 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 або Q-328, є переважними.

Відносно їх застосування в способі відповідно до винаходу комбінації сульфінілувального агента й аміно/кислотного комплексу, наведені в таблицях, представлених нижче, є особливо переважними.

Таблиця 2

Сіль трифторметилсульфінат натрію використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 3

Сіль трифторметилсульфінату калію використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 4

5 Трифторметилсульфінова кислота використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 5

Ангідрид трифторметилсульфінової кислоти використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 6

10 Суміш солей трифторметилсульфінату натрію й калію, узятих у співвідношенні від 0,01:99,99 ваг. % до 50:50 ваг. %, використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 7

15 Трифторметилсульфінілфторид використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 8

Трифторметилсульфінілхлорид використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 9

20 Трифторметилсульфінілбромід використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

Таблиця 10

Трифторметилсульфінілйодид використовується як сульфінілувальний агент, а аміно/кислотний комплекс у кожному випадку являє собою рядок Таблиці 1.

25 Крім того, у додатковому втіленні даного винаходу кислоти Л'юїса, такі, як $AlCl_3$, $FeCl_3$, $CaCl_2$, $ZnCl_2$, BF_3 , $TiCl_4$ або $ZrCl_4$, можуть використовуватися в обміні для протонних кислот, наведених вище.

Може бути переважним додавати аміно/кислотний комплекс у вигляді двох частин, одну частину для етапу 1, а іншу частину після додавання піразолу формули II.

30 Може бути переважним використовувати два різні аміно/кислотні комплекси під час здійснення реакції. Наприклад, перший аміно/кислотний комплекс може додаватися на етапі 1 у кількостях від 0,2 до 1 молярного еквівалента по відношенню до піразолу II, каталізуючи активацію сульфінілату за допомогою галогену вального агента. Після додавання піразолу формули II на етапі 2 перестановки Tia-Фріса додають другий аміно/кислотний комплекс, відмінний від першого, у кількостях від 0,2 до 1 молярні еквіваленти по відношенню до піразолу II.

Переважно, коли використовують від 1,4 до 2,2 молярних еквівалентів, найбільш переважно від 1,5 до 1,8 молярних еквівалентів, аміно/кислотного комплексу відповідно до даного винаходу по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу.

40 Коли сульфінілувальний агент являє собою трифторметилсульфінову кислоту або суміш, що містить трифторметилсульфінову кислоту, молярну кількість аміно/кислотного комплексу, що є молярним еквівалентним молярній кількості трифторметилсульфінової кислоти, переважно одержують *in situ* шляхом додавання аміну, а молярну кількість, що залишилася, необхідну для одержання необхідних 1,4-2,2 молярних еквівалентів, додають у вигляді аміно/кислотного комплексу.

У переважному втіленні аміно/кислотний комплекс висушують перед його застосуванням доти, поки він не стане істотно вільним від води. "Вільний від води" означає, що вміст води у твердій речовині не перевищує кількості від 5 част, на млн. до 100 част, на млн.

50 До реакційної суміші можуть переважно додаватися додаткові добавки, такі, як фторид калію, пентафторфенол, диметилформамід або 2,4-динітрофенол. Ці добавки переважно додають до реакційної суміші або розчину, або суспензії вихідних матеріалів, відповідно, перед початком реакції або спочатку реакції. Найбільш переважно, коли добавки додають при низькій температурі в інтервалі від 5°C до 10°C.

У переважному втіленні від 0,1 до 1,5 молярних еквівалентів фториду калію по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу додають до реакційної суміші або розчину або суспензії вихідних матеріалів, відповідно, при температурі від 5°C до 10°C під час і спочатку реакції.

60 Є переважним додавати пентафторфенол, диметилформамід, або 2,4-динітрофенол у каталітичних кількостях або в кількості 0,10 молярних еквівалентів по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу.

У переважному втіленні добавку висушують перед застосуванням до стану, істотно вільного від води. "Вільний від води" означає, що вміст води у твердій речовині не перевищує від 5 част, на млн. до 100 част, на млн.

Реакцію можна проводити в інертному органічному розчиннику, переважно вибраному з

5 - аліфатичних, аlicиклічних або ароматичних, необов'язково галогенованих вуглеводнів, таких, як ароматичні органічні вуглеводні, наприклад, толуол, ксилен, трифторметилбензол, бензол, нітробензол, моноклорбензол, дихлорбензол і етилбензол, переважно толуол і ксилен, найбільш переважно, толуол; або аліфатичних або аlicиклічних, необов'язково галогенованих вуглеводнів, таких, як гексан, циклогексан, бензин, 1,2-дихлоретан, дихлорметан, трихлорметан (хлороформ), чотирихлористий вуглець, переважно 1,2-дихлоретан, дихлорметан, трихлорметан; і

10 - етерів, наприклад, діетилетеру, діоксану, тетрагідрофурану, 2-метилтетрагідрофурану або етиленгліколь диметилового або діетилового етеру; і

- кетонів, наприклад, ацетону або бутанону; і

15 - нітрilів, наприклад, ацетонітрилу або пропіонітрилу; і

- амідів, наприклад, диметилформаміду, DMI (1,3-диметил-2-імідазолідинон), диметилацетаміду, N-метилформаніліду, N-метилпіролідону або триаміду гексаметилфосфорної кислоти, і

- сульфоксидів, наприклад, диметилсульфоксиду.

20 У переважному втіленні використовуються розчинники, які є істотно вільними від води. "Вільний від води" означає, що вміст води у твердій речовині не перевищує від 5 част, на млн. до 100 част, на млн. Найбільш переважний розчинник являє собою толуол, вільний від води.

Реакцію здійснюють в атмосфері інертного газу, такого, як аргон, або в атмосфері азоту.

У переважному втіленні використовують у цілому від 3,0 до 8,0 молярних еквівалентів, більш 25 переважно від 4,0 до 7,5 молярних еквівалентів, і найбільш переважно від 4,5 до 6,5 молярних еквівалентів розчинника по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу. Така відносно висока концентрація вихідних матеріалів максимально підвищує перетворення в сульфінамідну проміжну сполуку.

У випадках, коли вихідні матеріали розчиняються та/або суспендуються, відповідно, до їх 30 об'єднання використовують приблизно від 25 % до 40 % розчинника для розчинення та/або суспендування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу.

У загальному випадку послідовність додавання вихідних матеріалів 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу, аміно/кислотного комплексу, сульфінілувального агента й галогенувального агента може бути вибрана будь-якою.

35 Переважно, коли відповідні вихідні матеріали розчиняють або суспендують, відповідно, у реакційному розчиннику перед додаванням до реакційної суміші.

Галогенувальний агент переважно не додається до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу при відсутності аміно/кислотного комплексу або сульфінілувального агента в реакційній суміші. У переважному втіленні галогенувальний 40 агент розчиняють у розчиннику й додають до реакційної суміші, що містить 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрил, аміно/кислотний комплекс і сульфінілувальний агент, усі розчиняють або суспендують, відповідно, у розчиннику.

У переважному втіленні галогенувальний агент і аміно/кислотний комплекс змішують із розчинником і додають розчинений або суспендований сульфінілувальний агент до реакційної 45 суміші перед додаванням 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу.

У переважному втіленні 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрил (II) з'єднують із сумішшю, що містить сульфінілувальний агент, аміно/кислотний комплекс і галогенувальний агент. У цьому випадку може бути переважно включати першу 50 порцію (рівну приблизно 1 молярному еквіваленту по відношенню до сполуки II) галогенувального агента в суміш, що містить сульфінілувальний агент, аміно/кислотний комплекс і галогенувальний агент, а потім додавати другу порцію (рівну приблизно від 0,1 до 0,2 молярного еквіваленту по відношенню до сполуки II) після додавання сполуки II і перемішування протягом приблизно від 30 до 60 хвилин і безпосередньо перед підвищенням температури до 55 30 - 39 °C.

Коли сульфінілувальний агент являє собою трифторметилсульфінову кислоту, може бути переважним одночасно додавати трифторметилсульфінову кислоту й галогенувальний агент до розчину або суспензії аміно/кислотного комплексу, після чого здійснюють додаток розчину 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-3-карбонітрилу до реакційної суміші.

В іншому переважному втіленні розчинену або суспендовану суміш сульфінільного агента, аміно/кислотного комплексу й галогенувального агента в розчиннику (переважно толуолі) охолоджують до приблизно 3 °C - 10 °C, і розчин 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1 Н-піразол-3-карбонітрилу в розчиннику (переважно толуолі), що нагрітий до температури 90 °C-110 °C з'єднують із охолодженою сумішшю. Об'ємні співвідношення розчинників вибирають таким чином, щоб бути впевненим у тому, що температура не буде перевищувати 39 °C.

У переважному втіленні після комбінації 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу, сульфінільного агента, аміно/кислотного комплексу й хлорувального агента, температуру підвищують до 30 °C-39 °C, переважно не вище 35 °C, протягом 5-60 хвилин.

Є також переважним витримувати реакційну суміш спочатку при температурі -20 °C-10 °C протягом 5-60 хвилин, переважно 20-40 хвилин, після чого підвищити температуру до 30 °C - 55 °C при швидкості 5 °C / хв.-45 °C / хв. Є переважним, коли для одержання продуктів високої чистоти температуру реакційної суміші підвищують до температури не вище 35 °C. Коли сульфінільний агент являє собою або містить $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{OH}$, то первинна температура реакції переважно становить -20 °C - 5 °C, у випадку солей трифторметилсульфінату лужних або лужноземельних металів первинна температура реакції переважно становить -5 °C-10 °C.

Типовий час реакції буде становити приблизно від 5 до 15 годин, переважно, від 10 до 15 годин.

У додатковому переважному втіленні реакцію здійснюють в апараті високого тиску при тиску від 1,013 бар (1 атм) до приблизно 4 бари.

Після завершення реакції фіпроніл можна ізолювати шляхом використання традиційних способів, таких, як гасіння реакції за допомогою гідрокарбонатів, таких, як NaHCO_3 , карбонатів, таких, як NaCO_3 , або гідроксидів, таких, як NaOH , екстракція фіпронілу за допомогою неполярного органічного розчинника, такого, як етилацетат або метил-трет-бутиловий етер, промивання екстракту, наприклад, за допомогою гідрокарбонатів, таких, як NaHCO_3 , концентрування екстракту, наприклад, у вакуумі, кристалізація фіпронілу, тощо. Ізольований фіпроніл може піддаватися очищенню за допомогою способу, такого, як хроматографія, перекристалізація тощо, якщо буде потреба.

Кристалізацію заключного продукту 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу звичайно здійснюють із розчину неполярного, інертного, переважно ароматичного, розчинника з нереактивним замісником, таким, як хлор, фтор, ціано, нітро, C_1 - C_8 -алкіл або C_1 - C_8 -галоалкіл, зокрема, з розчину в бензолі, етилбензолі, моноклорбензолі, монофторбензолі, 1,2-дихлорбензолі, 1,3-дихлорбензолі, 1,4-дихлорбензолі, толуолі, о-ксилені, м-ксилені, п-ксилені, стирені, ізопропілі, бензолі, н-пропілбензолі, 2-хлортолуолі, 3-хлортолуолі, 4-хлортолуолі, трет-бутилбензолі, втор-бутилбензолі, ізобутілбензолі, н-бутилбензолі, 1,3-діізопропілбензолі, 1,4-діізопропілбензолі, 2-нітротолуолі, 3-нітротолуолі, 4-нітротолуолі, нітробензолі, бензонітрилі, мезитилені, трифторметилбензолі, 1,2-дихлоретані, ацетонітрилі, диметилсульфоксиді, тетрагідрофурані, ацетоні, спиртах, таких, як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, ізобутанол, 2-бутанол, або трет-бутанол, переважно, з розчину в моноклорбензолі, дихлорбензолі, етилбензолі або толуолі.

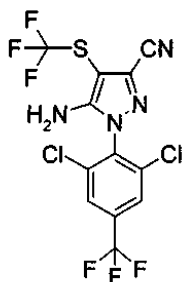
Може бути переважним додавати приблизно від 1 до 30 відсотків полярного розчинника, такого, як кетони, аміді, спирти, естери або етери, переважно, естери, кетони або етери, такі, як ацетон метил етилкетон, пентан-2-ол, діетилкетон, 4-метил-2-пентанон, 3-метилбутан-2-он, трет-бутил-метил-кетон, циклогексанон, метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, N-бутилацетат, ізобутилацетат, діетилкарбонат, 2-бутоксietiлацетат, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид, нітрометан, нітроетан, вода, етанол, метанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, бутан-2-ол, трет-бутанол, 2-метилпропан-1-ол, 2-метилпропан-2-ол, пентан-3-ол, 2-метил бутан-1-ол, 3-метилбутан-1-ол, 1,2-етандіол, 1,3-пропандіол, 1,2-пропандіол, циклогексанол, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, метил трет-бутиловий етер, 2-метилтетрагідрофуран, ацетонітрил, пропіонітрил або їх суміші.

В іншому втіленні фіпроніл кристалізується з води, необов'язково, з додаванням приблизно 1-30 відсотків полярного органічного розчинника.

Переважно, кристалізацію здійснюють із моноклорбензолу. Переважно, кристалізацію здійснюють із дихлорбензолу. Переважно, кристалізацію здійснюють із етилбензолу. Переважно, кристалізацію здійснюють із толуолу.

Очищення сировинного продукту можна здійснювати за допомогою фільтрації через деревне вугілля або двоокис кремнію або промивання водою.

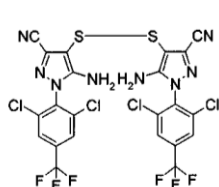
При одержанні способом відповідно до даного винаходу отриманий продукт фіпроніл у сировинній реакційній суміші до кристалізації містить менше 3,0 ваг. %, при підрахунку без розчинника, сполуки F, типового біологічно активного побічного продукту синтезу фіпронілу.



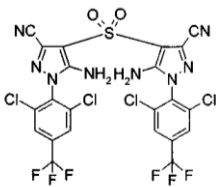
Сполука F

- 5 Після очищення сировинного продукту за допомогою прийнятних способів, таких, як промивання й (пері-)кристалізація, фіпроніл, отриманий способом відповідно до винаходу, містить менше 1,0 ваг. % сполуки F.

- Крім того, отриманий продукт фіпроніл являє собою сполуку, вільну від сполуки D, яка є звичайним побічним продуктом сучасного великомасштабного промислового способу, як
10 описано, наприклад, в WO 01/30760, навіть після очищення. Фіпроніл, отриманий способом відповідно до винаходу в інертній атмосфері, містить менше 300 част, на млн. сполук, що містять сірку у своєму окисленому стані (IV). Він також є вільним від сполуки E, що типово може утворюватися як побічний продукт при сучасному промислового процесі.



Сполука D



Сполука E

- 15 Крім того, отриманий продукт фіпроніл є також вільним від трифтороцтової кислоти, що є реагентом, використовуваним у сучасному промисловому процесі.

Більше того, коли хлорувальний агент використовується як галогенувальний агент, то отриманий продукт фіпроніл є практично вільним від бром, це означає, що він містить не більше, ніж 5-20 част, на млн. бром.

- 20 Приклади

БЕРХ проводили на Hewlett Packard HP 1200, Chemstation, оснащеному колонкою J'Sphere ODS-H80, 4 мкм, 4,6 × 250 мм (YMC), елюент А: 90 ваг. % води + 10 ваг. % ацетонітрилу, елюент В: 10 ваг. % води + 90 ваг. % ацетонітрилу, швидкість витікання: 0,85 мл/хв., визначення: 235 нм,

градієнт час [хв.]	0	2	17	25	35
А [%]	60	60	25	0	0
В [%]					

- 25 Виходи, наведені нижче, представлені в мольних відсотках отриманого очищеного кристалічного продукту після обробки. Чистота наведена у ваг. відсотках отриманої твердої речовини.

Приклад 1: Сульфонування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу з використанням гідрохлориду триетиламіну, трифторметилсульфінату калію й тіонілхлориду в 4,5 молярних еквівалентних толуолу при 35 °C

- 30 У тригорлу круглодонну колбу на 50 мл, обладнану магнітною мішалкою й термометром, поміщали висушений у вакуумі трифторметилсульфінат калію (5,16 г, 30 ммолів), висушений у вакуумі гідрохлорид триетиламіну (5,16 г, 37,5 ммоль) і 10,4 г безводні толуолу (4,5 молярних еквівалентів по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу в атмосфері аргону. Після охолодження до температури 0 °C-5 °C із зовнішнім охолодженням додавали тіонілхлорид (3,57 г, 30 ммолів) протягом 15 хвилин при підтриманні температури реакції нижче 5 °C. Після перемішування протягом наступних 30 хвилин висушений у вакуумі 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-3-карбонітрил (8,03 г, 25 ммолів, 99 % чистоти) додавали при температурі 5 °C, і реакційну суміш витримували
40 при температурі 5 °C впродовж 60 хвилин, а потім нагрівали до 35 °C протягом 45 хв.

Підтримували температуру на рівні 35 °C протягом 3 годин перед додаванням 4,6 г толуолу. Ще через 7 годин при 35 °C реакцію гасили за допомогою 20 г розчину гідроокису натрію (10 ваг. %).

Отриману суспензію розводили 30 мл етилацетату. Після розділення фаз органічний шар промивали один раз розчином гідроокису натрію (10 ваг%). Після розділення фаз органічний шар піддавали аналізу за допомогою кількісної ВЕРХ (вихід - 80,4 %). Вміст сполуки F становив нижче 4,9 ваг. % у сировинній суміші (без розчинника). Продукт викристалізовували із суміші етилацетату й толуолу з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого кристалічного порошку 7,98 г, вихід - 73 %, 98 %-на чистота, як оцінювали за допомогою кількісної ВЕРХ).

Приклад 2: Сульфінілування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу з використанням гідрохлориду триетиламіну, трифторметилсульфінату калію й тіонілхлориду в 6,5 молярних еквівалентах толуолу при 35°C

У реактор на 750 мл з механічною мішалкою й термометром поміщали висушений у вакуумі трифторметилсульфінат калію (50,4 г, 296 ммолів), висушений у вакуумі гідрохлорид триетиламіну (51,1 г, 368 ммолів) і 147 г безводного толуолу (6,5 молярних еквівалентів по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу в атмосфері аргону. Після охолодження до температури 0°C-5°C із зовнішнім охолодженням додавали тіонілхлорид (35,7 г, 294 ммоль) протягом 15 хвилин при підтриманні температури реакції нижче 5 °C. Після перемішування протягом наступних 30 хвилин висушений у вакуумі 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-3-карбонітрил (79,5 г, 245 ммолів, 99 % чистоти) додавали при температурі 5 °C, і реакційну суміш витримували при температурі 5°C впродовж 60 хвилин, а потім нагрівали до 35°C протягом 45 хв. Підтримували температуру на цьому рівні протягом 10 годин перед гасінням реакції з 200 г гідроокису натрію (10 ваг. %). Отриману суспензію розводили 176 мл етилацетату. Після розділення фаз органічний шар промивали один раз розчином гідроокису натрію (10 ваг. %). Після розділення фаз органічний шар піддавали аналізу за допомогою кількісної ВЕРХ, одержуючи при цьому неізолюваний фіпроніл.

Порівняльний приклад С1: Сульфінілування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу з використанням гідрохлориду триетиламіну, трифторметилсульфінату калію й тіонілхлориду в 6,5 молярних еквівалентах толуолу при 45°C

Порівняльний приклад С1 здійснювали відповідно до процедури, описаної в Прикладі 2, але температуру реакційної суміші підтримували на рівні 5 °C протягом 60 хвилин, а потім нагрівали суміш до 45 °C замість 35°C протягом 45 хвилин.

Приклад	Температура реакційної суміші	Вихід неізолюваного фіпронілу	Сполука F ваг./ваг. % без розчинників
2	35°C	78,9 %	3,0 %
С1	45 °C	72,3 %	6,0 %

Приклад 3: Сульфінілування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу з використанням тіонілхлориду, гідрохлориду триетиламіну й додавання порцій трифторметилсульфінату калію

У реактор на 750 мл з механічною мішалкою й термометром поміщали висушений у вакуумі гідрохлорид триетиламіну (51,1 г, 368 ммолів), 147 г безводного толуолу (6,5 молярних еквівалентів по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу) і тіонілхлорид (35,7 г, 294 ммоль) в атмосфері аргону. Після охолодження до температури 0°C-5 °C із зовнішнім охолодженням додавали висушений у вакуумі трифторметилсульфінат калію (50,4 г, 296 ммолів) трьома рівними порціями кожні 10 хвилин, підтримуючи температуру реакції нижче 5°C. Після перемішування протягом наступних 30 хвилин додавали висушений у вакуумі 5-аміно-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-1Н-піразол-3-карбонітрил (79,5 г, 245 ммолів, 99 % чистота) при 5 °C, і реакційну суміш витримували при 5 °C протягом 60 хвилин, а потім нагрівали до 35 °C протягом 45 хвилин. Температуру 35 °C підтримували протягом наступних 10 годин перед тим, як погасити реакцію за допомогою 200 г розчину гідроокису натрію (10 ваг. %).

Отриману суспензію розводили 176 мл етилацетату. Після розділення органічний шар промивали один раз за допомогою розчину гідроокису натрію (10 ваг. %). Після розділення фаз органічний шар піддавали аналізу за допомогою кількісної ВЕРХ (вихід - 86 %). Вміст сполуки F становив нижче 2,5 вагових відсотків у сировинній суміші (без розчинника). Продукт викристалізовували із суміші етилацетату й толуолу, одержуючи при цьому вказану в заголовку

сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (80,3 г, вихід - 75 %, 98 %-на чистота, як оцінювали за допомогою кількісної ВЕРХ).

Приклад 4: Сульфінілування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу з використанням тіонілхлориду, тозилату морфоліну й додавання порцій трифторметилсульфіналу калію.

Одержання здійснювали так, як описано в Прикладі 3, наведеному вище. Після розділення фаз органічний шар піддавали аналізу за допомогою кількісної ВЕРХ (вихід - 83 %). Вміст сполуки F становив нижче 0,5 вагових відсотків у сировинній суміші (без розчинника). Продукт викристалізовували із суміші етилацетату й толуолу, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (67 г, вихід - 98 %, 98 %-на чистота, як оцінювали за допомогою кількісної ВЕРХ).

Порівняльний приклад C2 здійснювали відповідно до процедури, описаної для Прикладу 4, але реакційну суміш витримували при 5 °С протягом 60 хвилин, а потім нагрівали до 50 °С замість 35 °С протягом 45 хвилин. Продукт викристалізовували з толуолу, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку у вигляді білого кристалічного порошку (вихід - 69 %, 98 %-на чистота, як оцінювали за допомогою кількісної ВЕРХ). Приклад повторювали двічі.

Приклад	Температура реакції	Вихід неізольованого фіпронілу	Сполука F ваг/ваг. % без розчинників
4	35 °С	83 %	0,5 %
C2	50 °С	72-79 %	0,9-1,4 %

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20

1. Спосіб сульфінілування похідної піразолу, який характеризується тим, що 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрил (II) піддають реакції із сульфінілувальним агентом S у присутності принаймні одного аміно/кислотного комплексу, у якому амін(и) вибирають із вторинних і/або третинних амінів, а кислоту(и) вибирають із хлористоводневої, фтористоводневої, п-толуолсульфенової кислоти, бензолсульфенової кислоти, 4-етилбензолсульфенової кислоти, 4-хлорбензолсульфенової кислоти, ксиленсульфенової кислоти, 2,3-диметилбензолсульфенової кислоти, 2,4-диметилбензолсульфенової кислоти, 2,5-диметилбензолсульфенової кислоти, 2,6-диметилбензолсульфенової кислоти, 1-нафталінсульфенової кислоти, 2-нафталінсульфенової кислоти, сумішей двох або більше ізомерів диметилбензолсульфенової кислоти, мезитилбензолсульфенової кислоти; метансульфенової кислоти, камфорсульфенової кислоти й трифторметилсульфенової кислоти, при додаванні галогенувального агента, де S являє собою $[\text{CF}_3\text{S}(\text{O})]_2\text{O}$; або $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})\text{X}$, де

35 X означає фтор, хлор, бром, йод, групу гідрокси, або сіль лужного або лужноземельного металу гідроксигрупи; або їх суміші, де температура реакційної суміші ніколи не перевищує 39 °С.

2. Спосіб відповідно до пункту 1, де галогенувальний агент вибирають з тіонілхлориду, тіонілброміду, фосфороксихлориду, оксалілхлориду, фосгену, трифосгену $((\text{CCl}_3)_2\text{C}(\text{=O}))$, хлорформіатів, фосфорпентахлориду, фосфортрихлориду, трихлорметилхлорметаноату й хлориду ксиленсульфенової кислоти.

3. Спосіб відповідно до пунктів 1 або 2, де галогенувальний агент являє собою хлорувальний агент, який вибирають з тіонілхлориду й фосфороксихлориду.

4. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-3, де аміно/кислотний комплекс вибирають з третинних алкіламінів триметиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, триізопропіламіну, трибутиламіну, диметилетиламіну, діетилметиламіну, диметил-н-пропіламіну, діізопропілетиламіну, DBU (1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ену), DBN (1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ену), метилморфоліну, етилморфоліну, N,N-диметиланіліну, метилпіперидину, метилпіролідину й метилдибензиламіну, і третинних ароматичних амінів піридину, DMAP (диметиламінопіридину), колідину, лутидину, піримідину, піразину й піперазину, і вторинних алкіламінів диметилетиламіну, діетиламіну, дипропіламіну, діізопропіламіну, дибутиламіну, етилметиламіну, ізопропілметиламіну й ізопропілетиламіну; і циклічних вторинних амінів піперидину, піперидину, що є заміщеним C_{1-8} -алкілом або C_{1-8} -галоалкілом, такого як 2-метилпіперидин або 4-метилпіперидин, піролідину, імідазолідину, піролу, піперазину й морфоліну.

55 5. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де амін аміно/кислотного комплексу вибирають із триметиламіну, триетиламіну, трипропіламіну, триізопропіламіну, диметилетиламіну,

діетилметиламіну, диметил-н-пропіламіну, діізопропілетиламіну, DBU (1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ену), DBN (1,5-діазобіцикло[4.3.0]нон-5-ену), метилморфоліну, етилморфоліну, N,N-диметиланіліну, метилпіперидину, метилпіролідину, метилдибензиламіну, піридину, DMAP (диметиламінопіридину), колідину, лутидину, піримідину, піразину й піперазину.

5 6. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, де амін аміно/кислотного комплексу вибирають із триметиламіну, триетиламіну, диметилетиламіну, діетилметиламіну, диметил-н-пропіламіну, метилморфоліну, етилморфоліну, N,N-диметиланіліну, метилпіперидину, метилпіролідину, метилдибензиламіну й піридину.

10 7. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де амін аміно/кислотного комплексу вибирають з диметилетиламіну, діетиламіну, дипропіламіну, діізопропіламіну, дибутиламіну, етилметиламіну, ізопропілметиламіну і ізопропілетиламіну; піперидину, піперидину, що є заміщеним C₁₋₈-алкілом або C₁₋₈-галоалкілом, такого як 2-метилпіперидин або 4-метилпіперидин, піролідину, піролідину, що є заміщеним C₁₋₈-алкілом або C₁₋₈-галоалкілом, такого, як 2-метилпіролідин або 4-метилпіролідин, імідазолідину, піролу, піперазину й морфоліну.

8. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-6, де кислоту аміно/кислотного комплексу вибирають із хлористоводневої кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти й ксиленсульфонової кислоти.

20 9. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-7, де кислоту аміно/кислотного комплексу вибирають з п-толуолсульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, 4-етилбензолсульфонової кислоти, 4-хлорбензолсульфонової кислоти, ксиленсульфонової кислоти, 2,3-диметилбензолсульфонової кислоти, 2,4-диметилбензолсульфонової кислоти, 2,5-диметилбензолсульфонової кислоти, 2,6-диметилбензолсульфонової кислоти, 1-нафталінсульфонової кислоти, 2-нафталінсульфонової кислоти, сумішей двох або більше ізомерів диметилбензолсульфонової кислоти, мезитиленсульфонової кислоти; метансульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти й трифторметилсульфонової кислоти, переважно з п-толуолсульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти й ксиленсульфонової кислоти.

30 10. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-9, де сульфінілувальний агент S вибирають з CF₃S(O)Cl, CF₃S(O)OH, [CF₃S(O)]₂O, CF₃S(O)ONa, CF₃S(O)OK і їх сумішей.

11. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-10, де реакцію проводять в органічному розчиннику, вибраному з толуолу, бензолу, ксилену, трифторметилбензолу, монохлорбензолу, етилбензолу й дихлорбензолу.

35 12. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-11, де сульфінілувальний агент додають до реакційного розчину суміші аміно/кислотного комплексу й галогенувального агента перед додаванням 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу.

13. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-12, де 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрил додають до реакційної суміші сульфінілувального агента, аміно/кислотного комплексу й галогенувального агента.

40 14. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-13, де використовують від 1,4 до 2,2 молярних еквівалентів аміно/кислотного комплексу по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу.

45 15. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-14, де використовують від 1,15 до 1,35 молярних еквівалентів галогенувального агента по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу.

16. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-15, де використовують від 1,0 до 1,35 молярних еквівалентів сульфінілувального агента по відношенню до 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу.

50 17. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-16, де після комбінації 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-3-карбонітрилу, сульфінілувального агента, аміно/кислотного комплексу й галогенувального агента температуру підвищують до 30-39°C, протягом 5-60 хвилин.

55 18. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-17, де продукт реакції 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил викристалізують з розчину монохлорбензолу, дихлорбензолу, етилбензолу або толуолу.

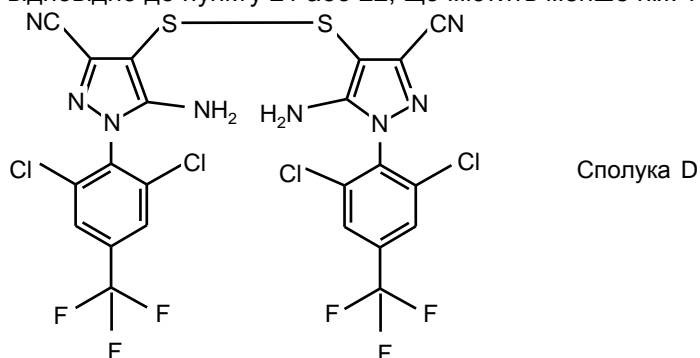
19. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-18, де на додатковому етапі 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил рецептують у вигляді пестицидної композиції.

20. Спосіб відповідно до будь-якого з пунктів 1-18, де на додатковому етапі 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил рецептують у вигляді ветеринарно прийнятної паразитицидної композиції.

21. 5-Аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил, отриманий відповідно до способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18.

22. 5-Аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил, отриманий за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 3-18, що містить менше ніж 20 част. на млн. брону.

23. 5-Аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил, отриманий за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або відповідно до пункту 21 або 22, що містить менше ніж 10 част. на млн. сполуки D



24. 5-Аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил, отриманий за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або відповідно до пунктів 22 або 23, в атмосфері інертного газу, що містить менше ніж 200 част. на млн. сполук, що містять сірку у своєму окисленому стані (IV).

25. Пестицидна або паразитицидна композиція, що містить 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил, як визначено в будь-якому з пунктів 21-24.

26. Застосування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або як визначено в будь-якому з пунктів 21-24, для боротьби зі шкідниками.

27. Застосування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або як визначено в будь-якому з пунктів 21-24, для боротьби зі шкідниками й паразитами тварин.

28. Спосіб контролю комах, кліщів або нематод шляхом контакту комах, кліщів або нематод або їх кормових ресурсів, середовища перебування, місця розмноження або їх осередку з пестицидно ефективною кількістю 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або як визначено в будь-якому з пунктів 21-24.

29. Спосіб захисту зростаючих рослин від нападу або інвазії комахами, кліщами або нематодами, в якому наносять на листя або насіння рослин, до ґрунту або до води, у якій вони ростуть, пестицидно ефективну кількість 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або як визначено в будь-якому з пунктів 21-24.

30. Спосіб, як заявлено в пунктах 28 або 29, де 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил застосовують у кількості від 5 до 2000 г/га.

31. Спосіб лікування, контролю, запобігання або захисту тварин від інвазії або інфекції паразитами, що включає пероральне, місцеве або парентеральне введення або застосування до тварин або їх середовища перебування паразитицидно ефективною кількістю 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або як визначено в будь-якому з пунктів 21-24, або його ветеринарно прийнятних енантіомерів або солей.

32. Спосіб одержання композиції для лікування, контролю, запобігання або захисту тварин від інвазії або інфекції паразитами, що включає змішування 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрилу, отриманого за допомогою способу, як визначено в будь-якому з пунктів 1-18, або як визначено в будь-якому з

- пунктів 21-24, або його ветеринарно прийнятних енантіомерів або солей з ветеринарно прийнятним носієм.
33. Спосіб відповідно до пункту 32, де 5-аміно-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)феніл]-4-(трифторметилсульфініл)піразол-3-карбонітрил або його ветеринарно прийнятний енантіомер
- 5 або сіль застосовують в паразитицидно ефективній кількості.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601