



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0038958

(51)⁷ C07D 273/04

(13) B

(21) 1-2019-05667

(22) 27/03/2018

(86) PCT/IL2018/050356 27/03/2018

(87) WO/2018/178982 04/10/2018

(30) 201731011147 29/03/2017 IN

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/02/2020 383A

(73) ADAMA MAKHTESHIM LTD. (IL)

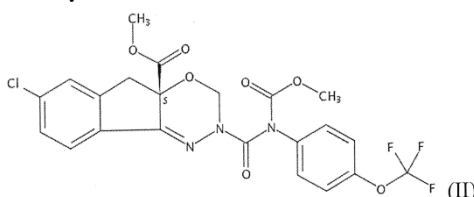
P.O. Box 60, Beer-Sheva 8410001, Israel

(72) Rajuri VENKATARAMANA (IN); Reddy Jayapal BICIDI (IN); Gopinathan Bijukumar PILLAI (IN); Sreedevi MANNAM (IN).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

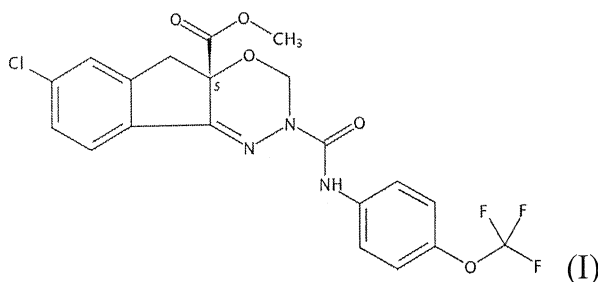
(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ INDOXACARB

(57) Sáng chế đề xuất quy trình điều chế indoxacarb có lợi về mặt thương mại, được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng từ tiền chất amit của nó bằng hệ xúc tác mới. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế indoxacarb được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng từ metyl-7-clo-2,5-dihydro-2 - [[(4-triflometoxy) phenyl]] -indeno [1,2-e] [1,3,4] oxadiazin-4a (3H) cacboxylat sử dụng tác nhân metoxycarbonyl hóa và muối kim loại của metylsulfinylmetylit trong dung môi hydrocacbon với sự có mặt của bazơ hữu cơ và chất xúc tác chuyển pha.



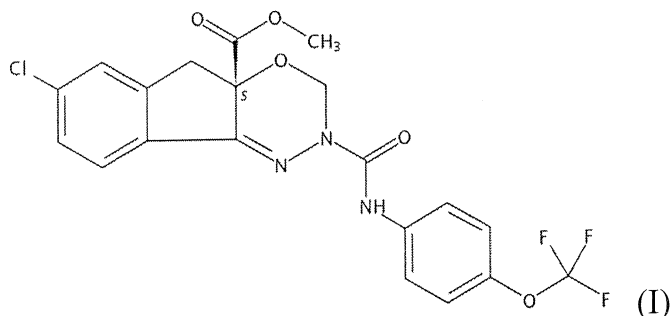
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình có thể mở rộng được cải tiến để điều chế indoxacarb oxadiazin diệt động vật chân đốt được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng từ tiền chất amit của nó metyl-7-clo-2,5-dihydro-2-[[[(4-triflu)]amino] cacbonyl] -indeno [1,2-e] [1,3,4] oxadiazin-4a (3H) cacboxylat được biểu diễn dưới dạng công thức (I) sử dụng tác nhân metoxycarbonyl hóa và hệ xúc tác mới.



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Oxadiazin diệt động vật chân đốt và các phương pháp tổng hợp tương ứng để điều chế oxadiazin có hoạt tính sinh học đã được bộc lộ trước đây trong các đơn sáng chế PCT là WO 9211249 và WO 9319045. Tuy nhiên, các phương pháp điều chế này vẫn phải được cải thiện để hoạt động kinh tế thương mại an toàn. Cụ thể, quá trình axyl hóa tiền chất amit với sự có mặt của bazơ natri hydrua bởi metylcloformat đã được bộc lộ là một cách hiệu quả để điều chế thuốc diệt côn trùng indoxacarb được biểu diễn dưới dạng hợp chất có công thức chung (I).



Nói chung, natri hydrua là bazơ phổ biến để hoạt hóa cơ chất trong các phản ứng thế ái nhân. Natri hydrua là bazơ thường được sử dụng để khử proton của rượu, phenol, amit, xeton, este và các nhóm chức khác để thúc đẩy sự thay thế ái nhân của chúng. Natri hydrua có thể hoạt động cả như là bazơ và là nguồn hydrua. Khả năng

kép này với sự có mặt của chất có ái lực với điện tử như metylcloformat dẫn đến sự hình thành các sản phẩm phụ khi dimetylformamit hoặc axetonitril được sử dụng làm dung môi cho các phản ứng này.

Đơn sáng chế PCT WO9211249 bộc lộ một cách tổng quát việc axyl hóa tiền chất amit của oxadiazin hoạt động bằng cách sử dụng natri hydrua trong DMF và metyl cloformat mà không có bất kỳ dữ liệu thử nghiệm nào về năng suất và chất đồng phân đổi ảnh của oxadiazin hoạt động cuối cùng.

Kiểu chuyển đổi này bao gồm các phản ứng phụ, cụ thể là phản ứng không cân xứng của hydrua kim loại với DMF, tạo ra dimetylamin và cacbon monoxit, đã được báo cáo từ trước bởi Neumeyer JL, Cannon JG. *J Org Chem.* 1961; 26:4681–4682; Armarego DD, Perrin WLF. *Purification of Laboratory Chemicals.* Butterworth Heinemann; 1997. p. 192.

Đơn sáng chế Ấn Độ 140/MUM/2013 được chuyển nhượng cho Heminova India Ltd., bộc lộ quá trình axyl hóa tiền chất amit của indoxacarb sử dụng metyl cloformat và natri hydrua trong axetonitril hoặc tốt hơn là trong hệ dung môi của metylen diclorua và axetonitril.

Được biết, axetonitril là dung môi hút ẩm dễ dàng hấp thụ nước từ không khí. Trong trường hợp các quy trình công nghiệp phải giữ trong điều kiện khô ráo, như quy trình axyl hóa nêu trên, điều này là không thuận lợi. Ngoài ra, có vẻ như axetonitril không chắc chắn trợ với quy trình này. Được biết, axetonitril trải qua phản ứng khử proton với các bazơ mạnh, cụ thể là với hydrua kim loại, tạo ra anion ổn định nitril, có thể tham gia vào các phản ứng phụ tạo ra trime 4-amino-2,6-dimethylpyrimidin như báo cáo của Anthony R. Ronzio và William B. Cook trong *Org. Synth.* 1944, 24, 6.

Metylen diclorua là dung môi halogen hóa rất dễ bay hơi có các mối nguy hiểm về môi trường và sức khỏe và các ứng dụng mở của nó không thuận lợi trong quy mô thương mại.

Bằng sáng chế IN241255 của Ấn Độ được chuyển nhượng cho Gharda Chemicals Ltd., bộc lộ sự axyl hóa đã nêu ở trên của tiền chất amit của indoxacarb sử dụng natri hydrua và metylcloformat trong hỗn hợp dung môi chứa hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm và dung môi ete như là dioxan, monoglym, diglym và ete chuỗi mở hoặc vòng khác.

Dung môi ete có xu hướng hấp thụ và phản ứng với oxy từ không khí để tạo thành các peroxit không ổn định có thể phát nổ với tác động cực mạnh khi chúng bị cô đặc do bay hơi hoặc chưng cất trong quá trình thu hồi, khi kết hợp với các hợp chất khác tạo ra hỗn hợp có thể gây nổ, hoặc khi bị xáo trộn bởi nhiệt, sốc, hoặc ma sát bất thường. Do đó, việc sử dụng một lượng lớn dung môi ete là không thuận lợi trong quy mô thương mại.

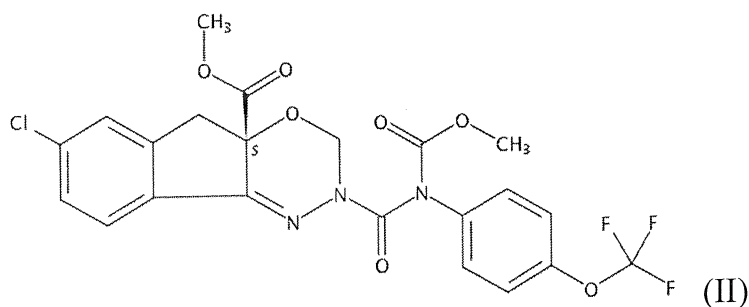
Ngoài ra, các phương pháp trước đây thiếu khả năng tái sản xuất và cần được xây dựng kỹ lưỡng trước khi được yêu cầu ở quy mô thương mại.

Theo quan điểm trên, vẫn cần một quy trình cải tiến để điều chế indoxacarb quy mô lớn từ tiền chất amit của nó, quy trình này phù hợp cho việc sử dụng trong công nghiệp, hiệu quả cao, chi phí thấp, thân thiện với môi trường, và mang lại năng suất cao, khả năng lặp lại và làm việc dễ dàng, do đó khắc phục những thiếu sót trong trình trạng kỹ thuật trước đó.

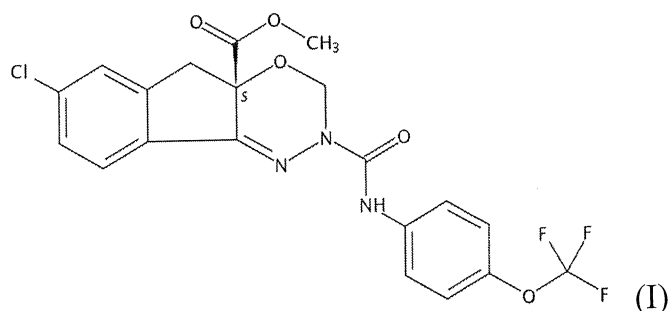
Người ta đã ngạc nhiên thấy rằng phản ứng của tiền chất amit của indoxacarb với tác nhân metoxycarbonyl hóa và muối kim loại của metylsulfinylmetylit trong dung môi hydrocacbon với sự có mặt của bazơ hữu cơ và chất xúc tác chuyển pha tạo ra năng suất indoxacarb cao hơn và có khả năng lặp lại sự tránh việc sử dụng chất độc và hệ dung môi dễ nổ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế indoxacarb được biểu diễn dưới dạng công thức (II), được làm giàu triet quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng



quy trình này bao gồm bước cho hợp chất được biểu diễn theo công thức sau (I) được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng:



phản ứng với tác nhân metoxycarbonyl hóa và muối kim loại của metylsulfinylmetylit trong dung môi hydrocacbon với sự có mặt của bazơ hữu cơ và chất xúc tác chuyển pha. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất quy trình phân tách indoxacarb được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng bao gồm bước tái kết tinh sản phẩm phản ứng bán rắn thô bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi n-heptan/toluen, hỗn hợp dung môi n-heptan/etyl axetat và/hoặc hỗn hợp dung môi metyl xyclohexan/metanol.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trước khi trình bày sáng chế một cách chi tiết, tốt hơn là cung cấp các định nghĩa về các thuật ngữ nhất định sẽ được sử dụng trong bản mô tả này. Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng một nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế liên quan.

Thuật ngữ như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm cả dạng số ít và số nhiều, *trừ khi được nêu cụ thể* theo cách khác.

Xuyên suốt bản mô tả, các mô tả về các phương án khác nhau sử dụng thuật ngữ “bao gồm”; tuy nhiên, sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, trong một số trường hợp cụ thể, phương án có thể được mô tả thay thế bằng cách sử dụng cách diễn đạt “chủ yếu chứa” hoặc “chứa”.

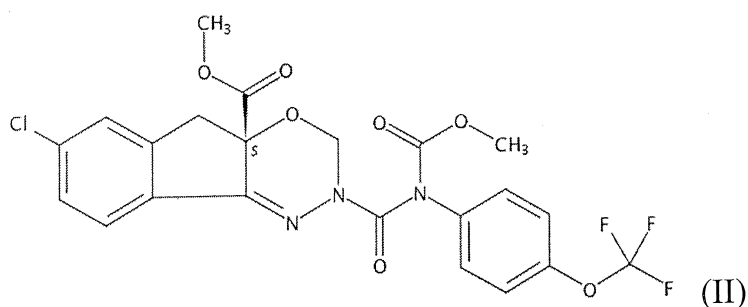
Nhằm mục đích hiểu rõ hơn sáng chế và không giới hạn phạm vi của sáng chế,

trừ khi có chỉ định khác, tất cả các số thể hiện số lượng, tỷ lệ phần trăm, hoặc tỷ lệ, và các giá trị số khác được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, được hiểu là được biến đổi trong tất cả các trường hợp bằng thuật ngữ “khoảng”.

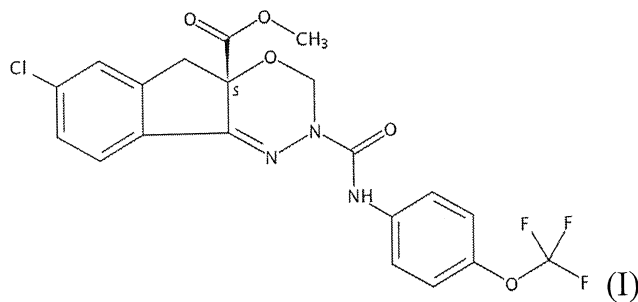
Theo đó, trừ khi được chỉ ra theo cách ngược lại, các tham số bằng số nêu trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ đi kèm là ở dạng xấp xỉ mà có thể thay đổi tùy thuộc vào tính chất mong muốn nhận được. Ít nhất, mỗi tham số bằng số ít nhất phải được phân tích theo ý nghĩa các số của các chữ số có nghĩa được báo cáo và bằng cách áp dụng các kỹ thuật làm tròn thông thường. Về vấn đề này, việc sử dụng thuật ngữ “khoảng” trong bản mô tả này cụ thể bao gồm $\pm 10\%$ từ các giá trị được chỉ ra trong phạm vi này. Ngoài ra, các điểm cuối của tất cả các phạm vi hướng đến cùng một thành phần hoặc đặc tính trong bản mô tả này đã bao hàm cả điểm cuối, có thể kết hợp độc lập và bao hàm tất cả các điểm và phạm vi trung gian.

Điều chế methyl 7-clo-2,5-dihydro-2-[[[(metoxycarbonyl)[4-(triflometoxy)phenyl]amino]carbonyl]-indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3H)-cacboxylat (Indoxacarb):

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế indoxacarb được biểu diễn dưới dạng công thức (II) được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng



quy trình này bao gồm bước cho hợp chất được biểu diễn theo công thức sau (I) được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng:



phản ứng với tác nhân metoxycarbonyl hóa và muối kim loại của metylsulfinylmetylit trong dung môi hydrocacbon với sự có mặt của bazơ hữu cơ và chất xúc tác chuyển pha.

Theo phương án, tác nhân metoxycarbonyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm metyl cloformat, dimetyl dicacbonat và hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh của sáng chế, tỷ lệ mol của tiền chất amit có công thức (I) với tác nhân metoxycarbonyl hóa là từ 1:1 đến 1:5.

Theo phương án, dung môi hydrocacbon được chọn từ nhóm bao gồm dung môi parafin, dung môi thơm và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, dung môi hydrocacbon được chọn từ nhóm bao gồm hexan, ete dầu mỏ, toluen, clobenzen, xylen, mesitylen, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, quy trình điều chế hợp chất được biểu diễn theo công thức (II) có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ -5 đến +20°C; tốt hơn là từ -5 đến +5°C.

Theo phương án của sáng chế, muối kim loại của metylsulfinylmetylit được chọn từ nhóm bao gồm muối kim loại kiềm và hỗn hợp của chúng; tốt hơn là từ natri metylsulfinylmetylit, kali metylsulfinylmetylit và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của sáng chế, bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm amin bậc hai và/hoặc bậc ba và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl imidazol, 4-dimetylaminopyridin, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octan (DABCO), 1,8-diazabicyclo [5.4.0] 7-en (DBU) và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án, chất xúc tác chuyển pha được chọn từ nhóm bao gồm tetra-butyl amoni iodua, tetra-etyl amoni bromua, tetra-metyl amoni bromua, tetra-propyl amoni bromua, tetra-butyl amoni bromua và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, chất xúc tác chuyển pha là tetra-butyl amoni bromua (TBAB).

Theo phương án, muối kim loại của metylsulfinylmetylít được điều chế bằng cách sử dụng hydrua kim loại và dimetyl sulfoxít.

Trong phương án, hydrua kim loại được chọn từ nhóm bao gồm natri hydrua, kali hydrua và/hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, phản ứng điều chế muối kim loại của metylsulfinylmetylít có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ -5 đến $+20^{\circ}\text{C}$; tốt nhất là từ -5 đến $+5^{\circ}\text{C}$.

Theo phương án được ưu tiên, indoxacarb được tái kết tinh từ sản phẩm bán rắn thô cuối cùng sử dụng hỗn hợp dung môi n-heptan/toluen. Tỷ lệ đặc biệt ưu tiên của hỗn hợp dung môi n-heptan/toluen là từ 10:0,1 đến 10:1.

Theo phương án được ưu tiên, tỷ lệ mol của tiền chất amit có công thức (I) với metyl cloformat là từ 1:2 đến 1:3,3.

Theo phương án được ưu tiên khác, tỷ lệ mol của tiền chất amit có công thức (I) với dimetyl dicacbonat là từ 1:2 đến 1:3.

Theo phương án khác, tỷ lệ mol của tiền chất amit có công thức (I) với bazo hữu cơ là từ 1:0,1 đến 1:1, tốt hơn là từ 1:0,25 đến 1:1.

Theo phương án, tỷ lệ mol của tiền chất amit có công thức (I) với chất xúc tác chuyển pha là từ 1:0,1 đến 1:1, tốt hơn là từ 1:0,25 đến 1:1.

Theo phương án khác, tỷ lệ mol của tiền chất amit có công thức (I) với hydrua kim loại là từ 1:1 đến 1:3; tốt hơn là từ 1:1,5 đến 1:2.

Theo phương án khác, tỷ lệ mol của tiền chất amit có công thức (I) với dimetyl sulfoxít là từ 1:1 đến 1:3; tốt hơn là từ 1:1,3 đến 1:1,7.

Theo phương án được ưu tiên khác, indoxacarb được tái kết tinh từ sản phẩm bán rắn thô cuối cùng sử dụng hỗn hợp dung môi n-heptan/toluen.

Theo phương án, hỗn hợp dung môi n-heptan/toluen bao gồm từ 10:0,1 đến 10:2 của n-heptan/toluen, tốt hơn là, từ 10:0,1 đến 10:0,5, tốt hơn nữa là, từ 10:0,1 đến 10:1.

Theo phương án được ưu tiên khác, indoxacarb được tái kết tinh từ sản phẩm bán rắn thô cuối cùng sử dụng hỗn hợp dung môi n-heptan/etyl axetat. Tốt hơn là tỷ lệ của hỗn hợp dung môi n-heptan/etyl axetat là từ 10:0,1 đến 10:2, tốt hơn nữa là, từ 10:0,1 đến 10:0,5, đặc biệt tốt hơn là, từ 10:0,1 đến 10:1.

Theo phương án được ưu tiên bổ sung, indoxacarb được tái kết tinh từ sản phẩm bán rắn thô cuối cùng sử dụng hỗn hợp dung môi metyl xyclohexan/metanol. Đặc biệt tốt hơn là tỷ lệ của hỗn hợp dung môi metyl xyclohexan/metanol là từ 10:0,1 đến 10:2, tốt hơn nữa là, từ 10:0,1 đến 10:0,5, đặc biệt tốt hơn là, từ 10:0,1 đến 10:1.

Theo phương án khác, muối kim loại của metylsulfinylmetylit được điều chế tại chỗ mà không cần phân tách.

Tiến trình của các phản ứng trong quy trình được nêu trong sáng chế có thể được giám sát bằng phương pháp phù hợp bất kỳ, có thể bao gồm, ví dụ, các phương pháp sắc ký như, ví dụ, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lớp mỏng (TLC), và các phương pháp tương tự.

Trong phương án khác nữa, hợp chất có công thức (II), có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng bất kỳ kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này. Các kỹ thuật phân tách này có thể được lựa chọn, mà không giới hạn, từ nhóm bao gồm cô đặc, chiết, tạo kết tủa, làm mát, lọc, kết tinh, ly tâm, và sự kết hợp của chúng, sau đó sấy khô.

Theo phương án, hợp chất tạo thành có công thức (II) có độ tinh khiết là ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, tại ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, hoặc ít nhất 99%.

Không cần giải thích thêm, tin rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sử dụng phần mô tả ở trên, có thể sử dụng sáng chế đến mức tối đa của nó. Các ví dụ sau đây được trình bày để minh họa các phương án nhất định của sáng chế. Do đó,

các ví dụ sau đây được hiểu là chỉ mang tính minh họa và không giới hạn sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 (tổng hợp trong một bình phản ứng):

250,0 g (1,0 đương lượng) methyl-7-clo-2,5-dihydro-2-[[[(4-triflometoxy)phenyl]amino]cacbonyl]-indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3H) cacboxylat có tỷ lệ bất đối xứng (88(S):12 (R)) được trộn với 2450 mL toluen và với 55,0 g (1,32 đương lượng) DMSO ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Sau đó, 42,6 g (2,0 đương lượng) NaH (60% trong dầu khoáng) được nạp vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Sau đó, 16,1 g (0,25 đương lượng) DMAP và 43,5 g (0,25 đương lượng) tetra-bulyl amoni bromua (TBAB) được thêm vào ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Sau đó 164,4 g (3,3 đương lượng) methyl cloformat trong 125 mL toluen được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Phản ứng được giữ trong 30 phút nữa và sau đó được làm nguội bằng metanol và chất bán rắn cuối cùng được tái kết tinh từ n-heptan/toluen (10/1 thể tích/thể tích) để thu được 92% indoxacarb với tỷ lệ bất đối xứng duy trì ở 99%.

Ví dụ 2 (tổng hợp trong một bình phản ứng)

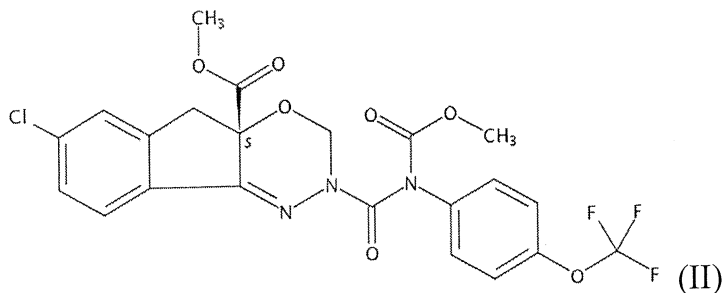
250,0 (1,0 đương lượng) methyl-7-clo-2,5-dihydro-2-[[[(4-triflometoxy)phenyl]amino]cacbonyl]-indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3H) cacboxylat có tỷ lệ bất đối xứng (75(S):25 (R)) được trộn với 2450 mL toluen và với 55,0 g (1,32 đương lượng) DMSO ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Sau đó, 42,6 g (2,0 đương lượng) NaH (60% trong dầu khoáng) được nạp vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Sau đó 164,4 g (3,3 đương lượng) methyl cloformat trong 125 mL toluen được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Phản ứng được giữ trong 30 phút nữa và sau đó được làm nguội bằng metanol và chất bán rắn cuối cùng được tái kết tinh từ n-heptan/toluen (10/0,5 thể tích/thể tích) để thu được 92% indoxacarb với tỷ lệ bất đối xứng duy trì ở 99%.

Ví dụ 3 (tổng hợp trong hai bình phản ứng):

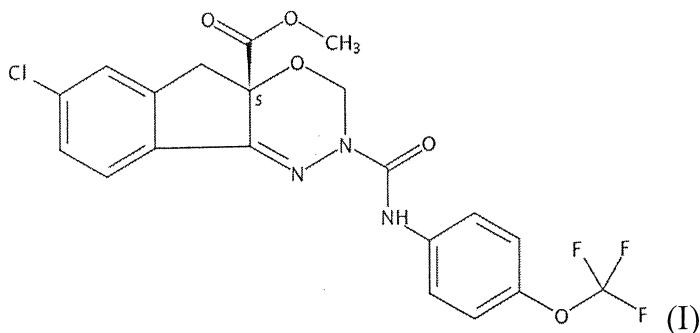
250,0 g (1,0 đương lượng) methyl-7-clo-2,5-dihydro-2-[[[(4-triflometoxy)phenyl]amino]cacbonyl]-indeno[1,2-e][1,3,4]oxadiazin-4a(3H) cacboxylat có tỷ lệ bất đối xứng (88(S):12 (R)) và 1960 mL (7,8 thể tích) toluen và 44,0 g (1,06 đương lượng) DMSO được trộn trong bình A. 11,0 ml DMSO (0,14 đương lượng) và 42,6 g (2,0 đương lượng) NaH (60% trong dầu khoáng) được trộn ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C trong bình B. Hàm lượng trong bình A được thêm từng giọt vào hàm lượng trong bình B ở nhiệt độ từ -5°C đến +5°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó, 16,1 g (0,25 đương lượng) N,N-dimetylaminopyridin và 43,5 g (0,25 đương lượng) TBAB ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C được thêm vào. Sau đó, 164,4 g (3,3 đương lượng) methyl cloformat trong 125 mL (0,5 thể tích) toluen được thêm từng giọt vào phản ứng ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C. Sau 30 phút khuấy, phản ứng được làm nguội bằng metanol ở nhiệt độ từ -5°C đến +5°C và nâng đến 30°C và cô đặc để thu được chất bán rắn. Sau đó, chất bán rắn thu được được tái kết tinh từ n-heptan/toluen (10/1 thể tích/thể tích) để thu được 92% indoxacarb cuối cùng với tỷ lệ bất đối xứng duy trì ở 99%.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế indoxacarb được biểu diễn dưới dạng công thức (II) được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng



quy trình này bao gồm bước cho hợp chất được biểu diễn theo công thức sau (I) được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng:



phản ứng với tác nhân metoxycarbonyl hóa và muối kim loại của metylsulfinylmetylit trong dung môi hydrocacbon với sự có mặt của bazơ hữu cơ và chất xúc tác chuyển pha.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó tác nhân metoxycarbonyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm metyl cloformat, dimetyl dicacbonat và hỗn hợp của chúng.

3. Quy trình theo điểm 1, trong đó muối kim loại của metylsulfinylmetylit được chọn từ nhóm bao gồm muối kim loại kiềm và/hoặc hỗn hợp của chúng.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó muối kim loại của metylsulfinylmetylit được chọn từ natri metylsulfinylmetylit, kali metylsulfinylmetylit và/hoặc hỗn hợp của chúng.

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi hydrocacbon được chọn từ nhóm bao gồm dung môi parafin, dung môi thơm và hỗn hợp của chúng.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó dung môi hydrocacbon được chọn từ nhóm bao gồm hexan, ete dầu mỏ, toluen, clobenzen, xylen, mesitylen, và hỗn hợp của chúng.
7. Quy trình theo điểm 1, trong đó bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm amin bậc hai và/hoặc bậc ba và/hoặc hỗn hợp của chúng.
8. Quy trình theo điểm 7, trong đó bazơ hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl imidazol, 4-dimetylaminopyridin, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octan (DABCO), 1,8-diazabicyclo [5.4. 0] undec-7-en (DBU) và/hoặc hỗn hợp của chúng.
9. Quy trình theo điểm 8, trong đó bazơ hữu cơ là 4-dimetylaminopyridin.
10. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất xúc tác chuyển pha được chọn từ nhóm bao gồm tetra-butyl amoni iodua, tetra-etyl amoni bromua, tetra-metyl amoni bromua, tetra-propyl amoni bromua, tetra-butyl amoni bromua và/hoặc hỗn hợp của chúng.
11. Quy trình theo điểm 10, trong đó chất xúc tác chuyển pha là tetra-butyl amoni bromua (TBAB).
12. Quy trình theo điểm 1, bao gồm bước điều chế tại chỗ muối kim loại của metylsulfinylmetylit.
13. Quy trình theo điểm 1, trong đó muối kim loại của metylsulfinylmetylit được điều chế bằng cách sử dụng hydrua kim loại và dimetyl sulfoxit.
14. Quy trình theo điểm 13, trong đó hydrua kim loại được chọn từ nhóm bao gồm natri hydrua, kali hydrua và/hoặc hỗn hợp của chúng.
15. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ -5 đến +20°C.
16. Quy trình theo điểm 13, trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ -5 đến +20°C.
17. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, còn bao gồm bước phân tách indoxacarb mà được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng, bước phân tách này bao gồm tái kết tinh sản phẩm phản ứng bán rắn thô bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi n-heptan/toluen.
18. Quy trình theo điểm 17, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:2 của n-heptan/toluen.

19. Quy trình theo điểm 18, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:0,5 của n-heptan/toluen.
20. Quy trình theo điểm 18, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:1 của n-heptan/toluen.
21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, còn bao gồm bước phân tách indoxacarb mà được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng, bước phân tách này bao gồm tái kết tinh sản phẩm phản ứng bán rắn thô bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi n-heptan/etyl axetat.
22. Quy trình theo điểm 21, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:2 của n-heptan/etyl axetat.
23. Quy trình theo điểm 21, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:0,5 của n-heptan/etyl axetat.
24. Quy trình theo điểm 21, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:1 của n-heptan/etyl axetat.
25. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, còn bao gồm bước phân tách indoxacarb mà được làm giàu triệt quang hoặc đối ảnh tại tâm bất đối xứng, bước phân tách này bao gồm tái kết tinh sản phẩm phản ứng bán rắn thô bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi metyl xyclohexan/metanol.
26. Quy trình theo điểm 21, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:2 metyl xyclohexan/metanol.
27. Quy trình theo điểm 25, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:0,5 metyl xyclohexan/metanol.
28. Quy trình theo điểm 25, trong đó hỗn hợp dung môi bao gồm từ 10:0,1 đến 10:1 metyl xyclohexan/metanol.