

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992298** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. **C07D 273/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.27

(54) **НОВАЯ КАТАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ МАСШТАБИРУЕМОГО ПОЛУЧЕНИЯ ИНДОКСАКАРБА**

(31) 201731011147

(32) 2017.03.29

(33) IN

(86) PCT/IL2018/050356

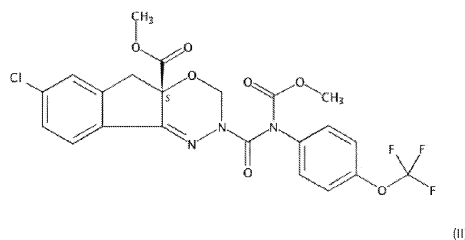
(87) WO 2018/178982 2018.10.04

(71) Заявитель:
АДАМА МАКТЕШИМ ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Венкатарамана Раджури, Бисиди
Джаяпал Редди, Пиллай Биджукумар
Гопинатхан, Маннам Сридеви (IN)

(74) Представитель:
Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Лыу Т.Н., Строкова О.В. (RU)

(57) Целью настоящего изобретения является обеспечение нового и эффективного способа промышленного получения индоксакарба, который рацемически или энантиомерно обогащен на хиральном центре относительно его амидного предшественника, используя новую каталитическую систему. Более конкретно оно относится к эффективному способу получения индоксакарба, который рацемически или энантиомерно обогащен на хиральном центре относительно метил-7-хлор-2,5-дигидро-2-[[[(4-трифторметокси)фенил]амино]карбонил]индено[1,2-е][1,3,4]оксадиазин-4а(3Н)-карбоксилата, представленного формулой (I), используя средство метоксикарбонилирования и соль металла метилсульфинилметилида в углеводородном растворителе в присутствии органического основания и катализатора межфазного переноса.



(II)

A1

201992298

201992298

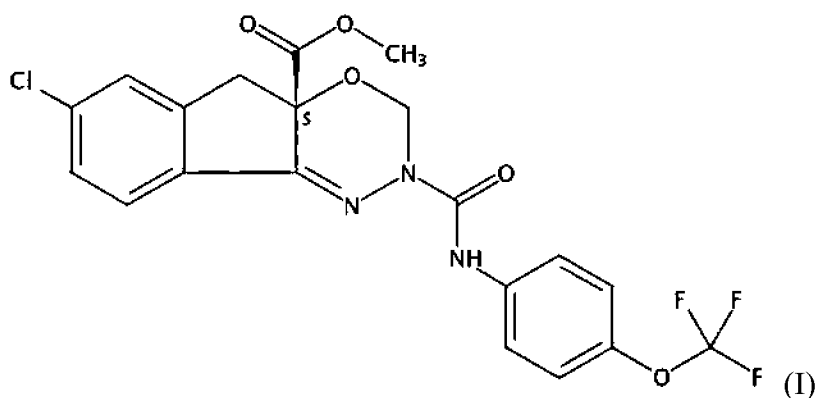
A1

НОВАЯ КАТАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ МАСШТАБИРУЕМОГО ПОЛУЧЕНИЯ ИНДОКСАКАРБА

ОПИСАНИЕ

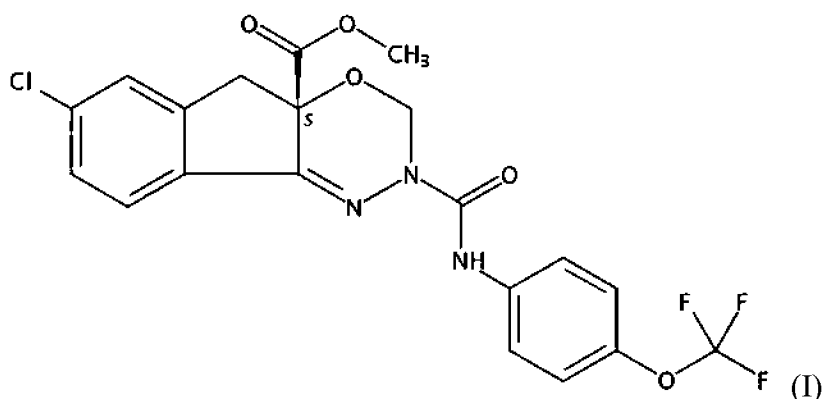
Область техники

Настоящее изобретение относится к улучшенному масштабируемому способу получения оксадиазина-индоксакарба для борьбы с членистоногими, который рацемически или энантимерно обогащен на хиральном центре относительно его амидного предшественника метил-7-хлор-2,5-дигидро-2-[[[(4-трифторметокси)фенил]амино]карбонил]-индено[1,2-е][1,3,4]оксадиазин-4а(3Н)-карбоксилата, представленного как формула (I), используя средство метоксикарбонилирования и новую каталитическую систему.



Уровень техники

Оксадиазины для борьбы с членистоногими и соответствующие способы синтеза для получения биологически активных оксадиазинов были ранее раскрыты в патентных заявках РСТ WO 9211249 и WO 9319045. Однако эти способы получения все еще следует улучшать для безопасной и рентабельной промышленной эксплуатации. В частности, ацилирование метилхлорформиатом амидного предшественника в присутствии основания-гидрида натрия было раскрыто как эффективный путь получения инсектицида-индоксакарба, представленного как соединение с общей формулой (I).



В общем, гидрид натрия представляет обычно используемое основание для активации субстрата в реакциях нуклеофильного замещения. Гидрид натрия является обычно используемым основанием для депротонирования спиртов, фенолов, амидов, кетонов, сложных эфиров и других функциональных групп для содействия их нуклеофильному замещению. Гидрид натрия может действовать и как основание, и как источник гидрида. Это двойственное свойство в присутствии электрофила, такого как метилхлорформиат, приводит к образованию побочных продуктов, когда диметилформамид или ацетонитрил используют как растворители для этих реакций.

Патентная заявка PCT WO9211249, в общем, раскрывает ацилирование амидного предшественника активного оксадиазина при помощи гидрида натрия в DMF и метилхлорформиате без каких-либо экспериментальных данных о выходе и энантиомере готового активного оксадиазина.

Этот тип превращения включает побочные реакции, в частности, реакцию диспропорционирования гидрида металла с DMF, что дает диметиламин и монооксид углерода, как сообщалось давно в Neumeyer JL, Cannon JG. *J Org Chem.* 1961; 26: 4681–4682; Armarego DD, Perrin WLF. *Purification of Laboratory Chemicals.* Butterworth Heinemann; 1997. p. 192.

Индийская патентная заявка №140/MUM/2013, выданная Cheminova India Ltd., раскрывает ацилирование амидного предшественника индоксакарба при помощи метилхлорформиата и гидрида натрия в ацетонитриле или предпочтительно в системе растворителей из метилендихлорида и ацетонитрила.

Известно, что ацетонитрил является гигроскопическим растворителем, который легко абсорбирует воду из воздуха. В случае промышленных способов, которые следует проводить в сухих условиях, подобно вышеуказанному способу ацилирования, это нежелательно. Кроме того, оказалось, что ацетонитрил не обязательно инертен в этом процессе. Известно, что ацетонитрил подвергается реакции депротонирования с сильными основаниями, в частности, с гидридами металлов, давая стабилизированный нитрилом

анион, который может участвовать в побочных реакциях, давая тример 4-амино-2,6-диметилпиримидина, как сообщалось Anthony R. Ronzio и William B. Cook в *Org. Synth.* 1944, 24, 6.

Метилендихлорид представляет легколетучий галогенированный растворитель, опасный для окружающей среды и здоровья, и его открытое применение на промышленном уровне нежелательно.

Индийский патент IN241255, выданный Gharda Chemicals Ltd., раскрывает вышеуказанное ацилирование амидного предшественника индоксакарба, используя гидрид натрия и метилхлорформиат в смеси растворителей, состоящей из алифатических углеводородов, ароматических углеводородов и эфирных растворителей, таких как диоксан, моноглим, диглим и любые другие эфиры с открытой цепью или циклические эфиры.

Эфирные растворители стремятся абсорбировать и реагировать с кислородом из воздуха с образованием нестабильных пероксидов, которые могут детонировать с огромной силой, когда они концентрируются путем выпаривания или дистилляции в процессах извлечения, при объединении с другими соединениями, которые дают детонирующую смесь, или при возбуждении несвойственным теплом, встряской или трением. Таким образом, использование больших объемов эфирных растворителей в промышленном масштабе нежелательно.

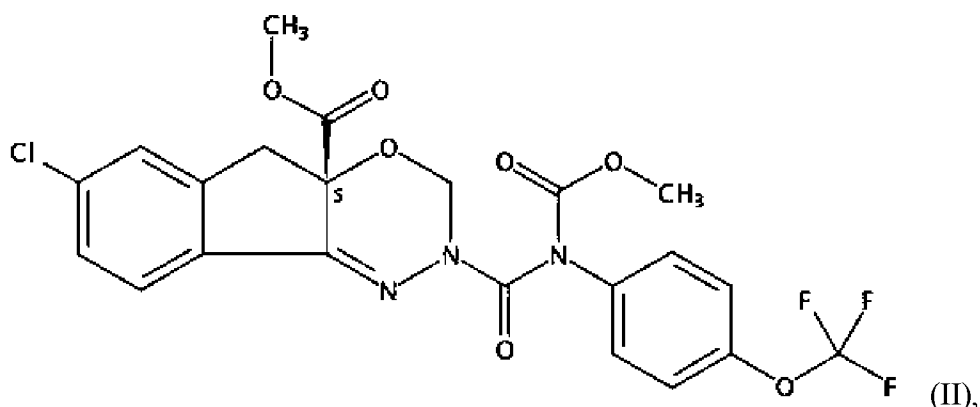
Кроме того, в прежних способах отсутствует воспроизводимость, и их следует тщательно отработать перед тем, как они станут желательными в промышленном масштабе.

Ввиду вышеуказанного, все еще остается необходимость в улучшенном способе для крупномасштабного получения индоксакарба из его амидного предшественника, который является подходящим для промышленного использования, высокоэффективным, дешевым, экологичным и дает высокий выход, воспроизводимость и легкую проработку, при этом преодолевая недостатки уровня техники.

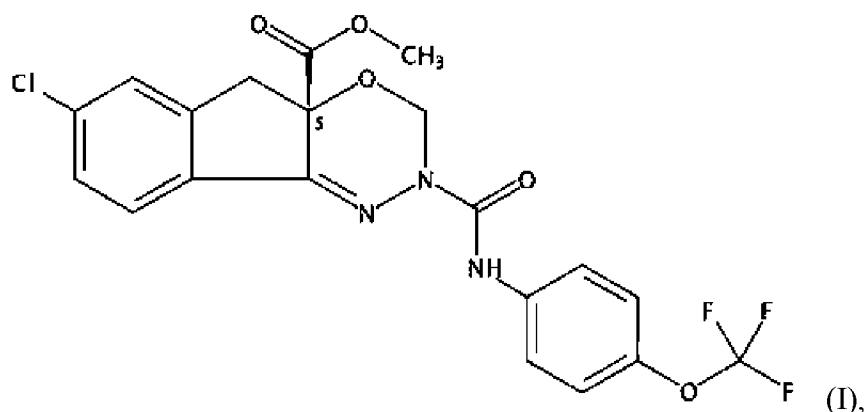
Неожиданно обнаружили, что реакция амидного предшественника индоксакарба со средством метоксикарбонилирования и солью металла метилсульфинилметилида в углеводородном растворителе в присутствии органического основания и катализатора межфазного переноса приводит к получению более высоких выходов индоксакарба и воспроизводимости, избегая использования токсичных и взрывоопасных систем растворителей.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения индоксакарба, представленного формулой (II), который рацемически или энантимерно обогащен на хиральном центре



причем способ предусматривает реакцию соединения, представленного следующей формулой (I), которое рацемически или энантимерно обогащено на хиральном центре:



со средством метоксикарбонилирования и солью металла метилсульфинилметилида в углеводородном растворителе в присутствии органического основания и катализатора межфазного переноса. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ выделения индоксакарба, который рацемически или энантимерно обогащен на хиральном центре, предусматривающий перекристаллизацию неочищенного полутвердого продукта реакции, используя смесь растворителей из н-гептана/толуола, смесь растворителей из н-гептана/этилацетата и/или смесь растворителей из метилциклогексана/метанола.

Подробное описание изобретения

Определения

Перед подробным изложением объекта настоящего изобретения может быть полезным представление определений некоторых терминов, используемых в настоящем документе. Если не определено иное, все технические и научные выражения, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, как обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данный объект изобретения.

Термины в единственном числе при использовании в настоящем документе включают единственное и множественное число, *если конкретно не указано иное*. Таким образом, термины в единственном числе или выражение “по меньшей мере один” можно использовать взаимозаменяемо в настоящей заявке.

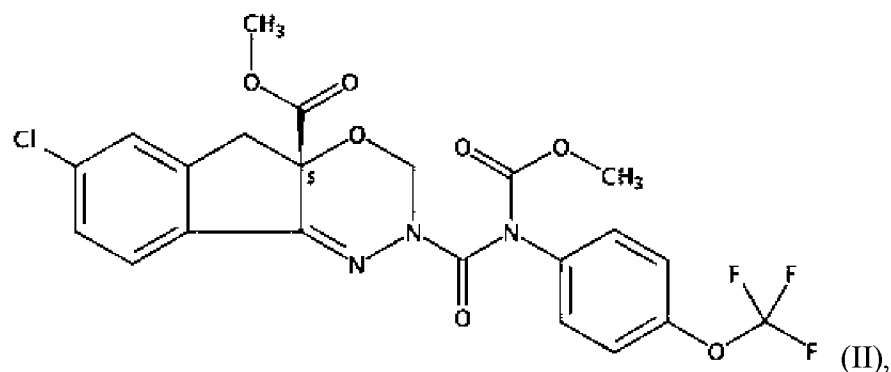
Во всей заявке описания различных вариантов осуществления используют термин “содержащий”; однако специалисту в данной области будет понятно, что в некоторых конкретных случаях вариант осуществления может альтернативно описываться при помощи выражения “состоящий главным образом из” или “состоящий из”.

Для целей лучшего понимания идей настоящего изобретения, но никоим образом не ограничения объема идей, если иное не указано, все числа, выражающие количества, проценты или пропорции, и другие численные значения, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях термином “приблизительно”.

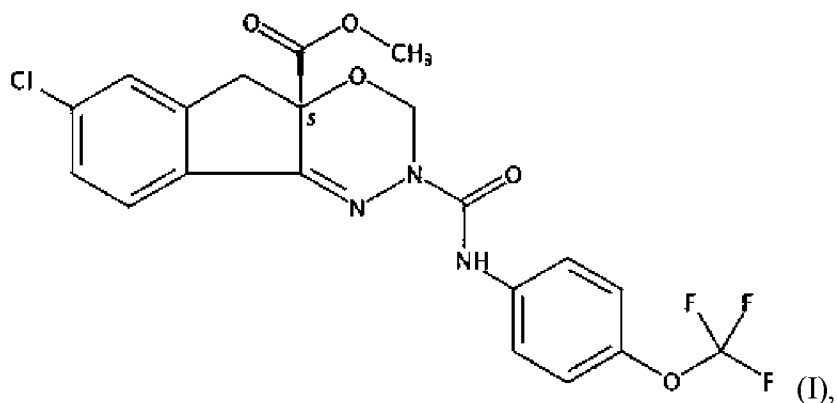
Следовательно, если не указано иное, численные параметры, указанные в следующем описании и приложенной формуле изобретения, являются приближениями, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые стремятся получить. Как минимум, каждый численный параметр должен рассматриваться, по меньшей мере, в свете ряда указанных значащих цифр и путем применения обычных техник округления. При этом применение термина “приблизительно” в настоящем документе, в частности, включает $\pm 10\%$ от указанных значений в диапазоне. Кроме того, конечные точки всех диапазонов, направленных на один и тот же компонент или свойство в настоящем документе, являются включающими конечные точки, являются независимо объединяемыми и включают все промежуточные точки и диапазоны.

Получение метил-7-хлор-2,5-дигидро-2-[(метоксикарбонил)[4-(трифторметокси)фенил]амино]карбонил]-индено[1,2-e][1,3,4]оксадиазин-4a(3H)-карбоксилата (индоксакарба)

Настоящее изобретение обеспечивает способ получения индоксакарба, представленного формулой (II), который рацемически или энантимерно обогащен на хиральном центре



причем способ предусматривает реакцию соединения, представленного следующей формулой (I), которое рацемически или энантимерно обогащено на хиральном центре:



со средством метоксикарбонилирования и солью металла метилсульфинилметилида в углеводородном растворителе в присутствии органического основания и катализатора межфазного переноса.

Согласно варианту осуществления средство метоксикарбонилирования выбирают из группы, состоящей из метилхлорформиата, диметилдикарбоната и их смеси.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения мольное отношение амидного предшественника формулы (I) к средству метоксикарбонилирования составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:5.

Согласно варианту осуществления углеводородный растворитель выбирают из группы, состоящей из парафиновых растворителей, ароматических растворителей и их смесей.

Согласно предпочтительному варианту осуществления углеводородный растворитель выбирают из группы, состоящей из гексана, петролейного эфира, толуола, хлорбензола, ксилола, мезитилена и их смесей.

Согласно другому варианту осуществления способ получения соединения, представленного формулой (II), можно проводить при температуре от приблизительно -5 °С до + 20°С; предпочтительно от приблизительно -5°С до +5°С.

Согласно варианту осуществления настоящего изобретения соли металлов метилсульфинилметилида выбирают из группы, состоящей из солей щелочных металлов и их смесей; предпочтительно из метилсульфинилметилида натрия, метилсульфинилметилида калия и/или их смесей.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения органическое основание выбирают из группы, состоящей из вторичных и/или третичных аминов и/или их смеси.

В другом предпочтительном варианте осуществления органическое основание выбирают из группы, состоящей из N-метилимидазола, 4-диметиламинопиридина, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и/или их смесей.

Согласно варианту осуществления катализатор межфазного переноса выбирают из группы, состоящей из йодида тетрабутиламмония, бромид тетраэтиламмония, бромид тетраметиламмония, бромид тетрапропиламмония, бромид тетрабутиламмония и/или их смесей.

В предпочтительном варианте осуществления катализатор межфазного переноса представляет собой бромид тетрабутиламмония (TBAB).

Согласно варианту осуществления соль металла метилсульфинилметилида получают при помощи гидрида металла и диметилсульфоксида.

В варианте осуществления гидрид металла выбирают из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия и/или их смесей.

В другом варианте осуществления реакцию получения соли металла метилсульфинилметилида можно проводить при температуре от приблизительно -5°С до + 20°С; предпочтительно от приблизительно -5°С до +5°С.

Согласно предпочтительному варианту осуществления индоксакарб перекристаллизовывают из готового неочищенного полутвердого продукта, используя смесь растворителей из н-гептана/толуола. Особенно предпочтительное отношение в смеси растворителей из н-гептана/толуола составляет от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:1.

Согласно предпочтительному варианту осуществления мольное отношение амидного предшественника формулы (I) к метилхлорформиату составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 1: 3,3.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления мольное отношение амидного предшественника формулы (I) к диметилдикарбонату составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 1:3.

В другом варианте осуществления мольное отношение амидного предшественника формулы (I) к органическому основанию составляет от приблизительно 1:0,1 до приблизительно 1:1, предпочтительно от приблизительно 1:0,25 до 1:1.

Согласно варианту осуществления мольное отношение амидного предшественника формулы (I) к катализатору межфазного переноса составляет от приблизительно 1:0,1 до приблизительно 1:1, предпочтительно от приблизительно 1:0,25 до 1:1.

Согласно другому варианту осуществления мольное отношение амидного предшественника формулы (I) к гидриду металла составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3; предпочтительно от приблизительно 1:1,5 до приблизительно 1:2.

Согласно другому варианту осуществления мольное отношение амидного предшественника формулы (I) к диметилсульфоксиду составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:3; предпочтительно от приблизительно 1:1,3 до приблизительно 1:1,7.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления индоксакарб перекристаллизовывают из готового неочищенного полутвердого продукта, используя смесь растворителей из н-гептана/толуола.

Согласно варианту осуществления смесь растворителей из н-гептана/толуола содержит от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:2 н-гептана/толуола, предпочтительно от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:0,5, более предпочтительно от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:1.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления индоксакарб перекристаллизовывают из готового неочищенного полутвердого продукта, используя смесь растворителей из н-гептана/этилацетата. Предпочтительное отношение в смеси растворителей из н-гептана/этилацетата составляет от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:2, более предпочтительно от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:0,5, особенно предпочтительно от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:1.

Согласно дополнительному предпочтительному варианту осуществления индоксакарб перекристаллизовывают из готового неочищенного полутвердого продукта, используя смесь растворителей из метилциклогексана/метанола. Особенно предпочтительное отношение в смеси растворителей из метилциклогексана/метанола составляет от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:2, более предпочтительно от

приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:0,5, особенно предпочтительно от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:1.

Согласно другому варианту осуществления соль металла метилсульфинилметилида получают *in-situ* без выделения.

Ход реакций, вовлеченных в способы, раскрытые в настоящем изобретении, можно контролировать при помощи любого подходящего способа, который может включать, например, методы хроматографии, такие как, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), тонкослойная хроматография (TLC) и подобные.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы (II) можно выделять из реакционной смеси любыми обычными техниками, хорошо известными в данной области. Такие техники выделения можно выбирать, помимо прочего, из группы, состоящей из концентрирования, экстракции, осаждения, охлаждения, фильтрации, кристаллизации, центрифугирования и их комбинации, с последующей сушкой.

Согласно варианту осуществления полученное соединение формулы (II) получают с чистотой по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Без дальнейших уточнений считается, что специалист в данной области, используя предыдущее описание, сможет использовать настоящее изобретение в его полном объеме. Следующие примеры представлены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения. Следующие примеры, таким образом, должны рассматриваться только как иллюстративные, а не ограничивающие раскрытие каким-либо образом.

Пример 1 (однореакторный синтез)

250,0 г (1,0 экв.) метил-7-хлор-2,5-дигидро-2-[[[(4-трифторметокси)фенил]амино]карбонил]-индено[1,2-е][1,3,4]оксадиазин-4а(3H)-карбоксилата с соотношением хиральных молекул (88(S):12(R)) смешивали с 2450 мл толуола и с 55,0 г (1,32 экв.) DMSO при температуре от -5°C до 0°C. Затем 42,6 г (2,0 экв.) NaN (60% в минеральном масле) загружали и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре от -5°C до 0°C. Затем 16,1 г (0,25 экв.) DMAP и 43,5 г (0,25 экв.) бромид тетрабутиламмония (TBAB) добавляли при температуре от -5°C до 0°C. Затем 164,4 г (3,3 экв.) метилхлорформиата в 125 мл толуола добавляли по каплям в реакционную смесь при температуре от -5°C до 0°C. Реакцию выдерживали в течение еще

30 минут, а затем гасили метанолом, и конечное полутвердое вещество перекристаллизовывали из н-гептана/толуола (10/1 об./об.) с получением 92% индоксакарба с сохранением соотношения хиральных молекул на уровне 99%.

Пример 2 (однореакторный синтез)

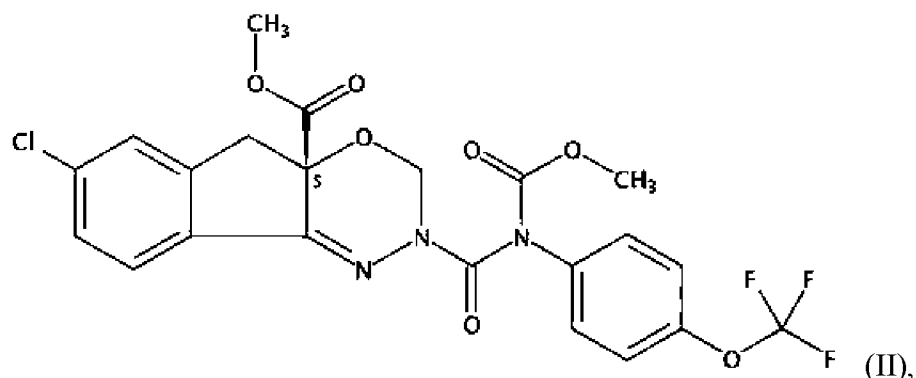
250,0 (1,0 экв.) метил-7-хлор-2,5-дигидро-2-[[[(4-трифторметокси)фенил]амино]карбонил]-индено[1,2-е][1,3,4]оксадиазин-4а(3Н)-карбоксилата с соотношением хиральных молекул (75(S):25(R)) смешивали с 2450 мл толуола и с 55,0 г (1,32 экв) DMSO при температуре от -5°C до 0°C. Затем 42,6 г (2,0 экв.) NaH (60% в минеральном масле) загружали и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре от -5°C до 0°C. Затем 164,4 г (3,3 экв.) метилхлорформиата в 125 мл толуола добавляли по каплям в реакционную смесь при температуре от -5°C до 0°C. Реакцию выдерживали в течение еще 30 минут, а затем гасили метанолом, и конечное полутвердое вещество перекристаллизовывали из н-гептана/толуола (10/0,5 об./об.) с получением 92% индоксакарба с сохранением соотношения хиральных молекул на уровне 99%.

Пример 3 (синтез в двух реакторах)

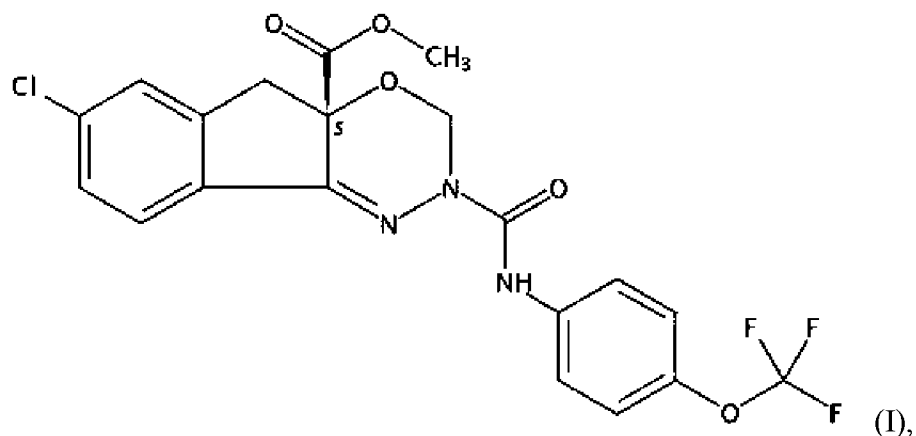
250,0 г (1,0 экв.) метил-7-хлор-2,5-дигидро-2-[[[(4-трифторметокси)фенил]амино]карбонил]-индено[1,2-е][1,3,4]оксадиазин-4а(3Н)-карбоксилата с соотношением хиральных молекул (88(S):12(R)) и 1960 мл (7,8 об.) толуола и 44,0 г (1,06 экв) DMSO смешивали в колбе А. 11,0 мл DMSO (0,14 экв.) и 42,6 г (2,0 экв.) NaH (60% в минеральном масле) смешивали при температуре от -5°C до 0°C в колбе В. Содержимое колбы А добавляли по каплям в содержимое колбы В при температуре от -5°C до +5°C и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли 16,1 г (0,25 экв.) N,N-диметиламинопиридина и 43,5 г (0,25 экв.) ТВАВ при температуре от -5°C до 0°C. После этого 164,4 г (3,3 экв.) метилхлорформиата в 125 мл (0,5 об.) толуола добавляли по каплям в реакцию при температуре от -5°C до 0°C. Через 30 минут перемешивания реакцию гасили метанолом при температуре от -5°C до +5°C, довели до 30°C и концентрировали с получением полутвердого вещества. Затем полученное полутвердое вещество перекристаллизовывали из н-гептана/толуола (10/1 об./об.) с получением конечных 99% индоксакарба с сохранением соотношения хиральных молекул на уровне 99%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения индоксакарба, представленного формулой (II), который рацемически или энантимерно обогащен на хиральном центре



причем способ включает реакцию соединения, представленного следующей формулой (I), которое рацемически или энантимерно обогащено на хиральном центре:



со средством метоксикарбонилирования и солью металла метилсульфинилметилида в углеводородном растворителе в присутствии органического основания и катализатора межфазного переноса.

2. Способ по п. 1, в котором средство метоксикарбонилирования выбирают из группы, состоящей из метилхлорформиата, диметилдикарбоната и их смеси.

3. Способ по п. 1, в котором соли металлов метилсульфинилметилида выбирают из группы, состоящей из солей щелочных металлов и/или их смесей.

4. Способ по п. 3, в котором соль металла метилсульфинилметилида выбирают из метилсульфинилметилида натрия, метилсульфинилметилида калия и/или их смесей.

5. Способ по п. 1, в котором углеводородный растворитель выбирают из группы, состоящей из парафиновых растворителей, ароматических растворителей и их смесей.

6. Способ по п. 5, в котором углеводородный растворитель выбирают из группы, состоящей из гексана, петролейного эфира, толуола, хлорбензола, ксилола, мезитилена и их смесей.

7. Способ по п. 1, в котором органическое основание выбирают из группы, состоящей из вторичных и/или третичных аминов и/или их смеси.

8. Способ по п. 7, в котором органическое основание выбирают из группы, состоящей из N-метилимидазола, 4-диметиламинопиридина, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) и/или их смесей.

9. Способ по п. 8, в котором органическое основание представляет собой 4-диметиламинопиридин.

10. Способ по п. 1, в котором катализатор межфазного переноса выбирают из группы, состоящей из йодида тетрабутиламмония, бромид тетраэтиламмония, бромид тетраметиламмония, бромид тетрапропиламмония, бромид тетрабутиламмония и/или их смесей.

11. Способ по п. 10, в котором катализатор межфазного переноса представляет собой бромид тетрабутиламмония (TBAB).

12. Способ по п. 1, который включает *in-situ* получение соли металла метилсульфинилметилида.

13. Способ по п. 1, в котором соль металла метилсульфинилметилида получают при помощи гидрида металла и диметилсульфоксида.

14. Способ по п. 13, в котором гидрид металла выбирают из группы, состоящей из гидрида натрия, гидрида калия и/или их смесей.

15. Способ по п. 1, в котором реакцию проводят при температуре от приблизительно -5°C до +20°C.

16. Способ по п. 13, в котором реакцию проводят при температуре от приблизительно -5°C до +20°C.

17. Способ выделения индоксакарба, который рацемически или энантиомерно обогащен на хиральном центре, включающий перекристаллизацию неочищенного полутвердого продукта реакции, используя смесь растворителей из н-гептана/толуола.

18. Способ по п. 17, в котором смесь растворителей содержит от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:2 н-гептана/толуола.

19. Способ по п. 18, в котором смесь растворителей содержит от 10:0,1 до приблизительно 10:0,5 н-гептана/толуола.

20. Способ по п. 18, в котором смесь растворителей содержит от 10:0,1 до приблизительно 10:1 н-гептана/толуола.

21. Способ выделения индоксакарба, который рацемически или энантиомерно обогащен на хиральном центре, включающий перекристаллизацию неочищенного полутвердого продукта реакции, используя смесь растворителей из н-гептана/этилацетата.

22. Способ по п. 21, в котором смесь растворителей содержит от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:2 н-гептана/этилацетата.

23. Способ по п. 21, в котором смесь растворителей содержит от 10:0,1 до приблизительно 10:0,5 н-гептана/этилацетата.

24. Способ по п. 21, в котором смесь растворителей содержит от 10:0,1 до приблизительно 10:1 н-гептана/этилацетата.

25. Способ выделения индоксакарба, который рацемически или энантиомерно обогащен на хиральном центре, предусматривающий перекристаллизацию неочищенного полутвердого продукта реакции, используя смесь растворителей из метилциклогексана/метанола.

26. Способ по п. 21, в котором смесь растворителей содержит от приблизительно 10:0,1 до приблизительно 10:2 метилциклогексана/метанола.

27. Способ по п. 25, в котором смесь растворителей содержит от 10:0,1 до приблизительно 10:0,5 метилциклогексана/метанола.

28. Способ по п. 25, в котором смесь растворителей содержит от 10:0,1 до приблизительно 10:1 метилциклогексана/метанола.