

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 247425 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **445352**

(22) Data zgłoszenia: **2023.06.23**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.12.30 BUP 53/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.06.30 WUP 26/2025**

(51) MKP:

C07D 213/61 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**SIEĆ BADAWCZA ŁUKASIEWICZ – INSTYTUT
PRZEMYSŁU ORGANICZNEGO, Warszawa, PL
INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ POLSKIEJ
AKADEMII NAUK, Warszawa, PL
SYNTHOS SPÓŁKA AKCYJNA, Oświęcim, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**WIESŁAW PUCKO, Warszawa, PL
ANDRZEJ TARWACKI,
Nowy Dwór Mazowiecki, PL
ARKADIUSZ BIAŁEK, Dębowa Góra, PL
MIROSŁAW GUCMA, Nowy Dwór Mazowiecki, PL
JAROSŁAW HUPKO, Wola Paprotnia, PL
KRZYSZTOF BAJDOR, Warszawa, PL**

(54) Tytuł:

Sposób wytwarzania acetamiprydu o wysokiej czystości i forma krystaliczna acetamiprydu

PL 247425 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania (E)-N¹-[(6-chloro-3-pirydylo)metylo]-N²-cyjano-N¹-metyloacetamidyny, znanej pod nazwą acetamipryd, w postaci krystalicznej o wysokiej czystości oraz ta postać krystaliczna acetamiprydu. Acetamipryd stanowi składnik aktywny produktów jako insektycyd, ma szerokie zastosowanie w zwalczaniu szkodników w uprawie ziemniaka, rzepaku, zbóż, soi, bawełny, roślin sadowniczych, warzywnych i ozdobnych, lasów, a także jako produkt biobójczy, szczególnie w zwalczaniu owadów biegających.

Acetamipryd jest nowoczesnym neuroinsektycydem należącym do grupy pestycydów neonikotynoidowych. Wykazuje działanie na centralny system nerwowy owadów jako agonista neurohormonu acetylocholiny. W odróżnieniu od innych substancji z tej grupy, takich jak: klotianidyna, imidakloprid i tiametoksam, acetamipryd nie jest podejrzewany o działanie toksyczne na owady zapylające, w tym pszczoły.

Acetamipryd znany jest z opisu zgłoszenia patentowego nr WO1991004965A1. W cytowanym zgłoszeniu opisano dwie metody otrzymywania acetamiprydu i niektórych innych pochodnych neonikotynoidowych o zastosowaniu jako pestycydy. W opisie tym ujawniono sposób otrzymywania acetamiprydu w reakcji kondensacji N-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy i etylo-N-cyanoacetamidyny w etanolu oraz w reakcji N-cyano-N¹-metyloacetamidyny i 2-chloro-5-chlorometylopirydyny w N,N-dimetyloformamidzie wobec wodoru sodu (NaH). Zgodnie z zamieszczonymi przykładami, prowadzona w temperaturze pokojowej kondensacja wymaga długiego czasu reakcji (w przykładzie „przez noc”), a opisana metoda syntezy w N,N-dimetyloformamidzie stwarza trudności technologiczne związane z koniecznością stosowania bezwodnych rozpuszczalników organicznych (DMF). Wyodrębnienie produktu końcowego poprzez ekstrakcję z mieszaniny wodno-organicznej wiąże się z koniecznością utylizacji szkodliwych dla środowiska ścieków. Surowe produkty acetamiprydu opisane w przykładach oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelami krzemionkowymi. W opisie WO 1991004965A1 nie ujawniono źródła pochodzenia kluczowych półproduktów; pochodnej N-cyanoacetamidyny, N-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy i N-cyano-N¹-metyloacetamidyny, nie ujawniono danych analitycznych o czystości, półproduktów i produktu głównego, nie ujawniono innych metod oczyszczania, takich jak krystalizacja.

Z opisu patentu IN259817 znana jest metoda otrzymywania acetamiprydu w reakcji kondensacji N-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy i metylo-N-cyanoacetamidyny w dichloroetanie (w przykładzie wydajność około 95%, czystość 98,75%). W opisie patentu IN210034 ujawniono otrzymywanie acetamiprydu w reakcji N-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy i metylo-N-cyanoacetamidyny bez stosowania rozpuszczalnika, w formie płatkowanej (w przykładzie wysoka wydajność, czystość > 99% wg HPLC). Autorzy obecnego wynalazku przeprowadzili w skali laboratoryjnej reakcję opisaną w publikacji IN210034 i stwierdzili, że reakcja w stopniu jest silnie egzotermiczna, trudno jest ją kontrolować, a co za tym idzie utrzymać deklarowane parametry wydajności i czystości produktu, co może stwarzać trudności technologiczne w wyższej skali. Inne zgłoszenia patentowe takie jak: CN102174013A, CN 106187868A ujawniają metody otrzymywania acetamiprydu z wydajnością około 90–95% i czystością 96–98%.

Zgodnie z wytycznymi Komisji Europejskiej na terenie Unii Europejskiej dopuszczony jest do stosowania acetamipryd o zawartości min. 99%. Celem wynalazku było opracowanie metody wytwarzania acetamiprydu pozwalającej na otrzymywanie substancji o czystości spełniającej wymagania UE i odpowiedniej do realizacji w skali przemysłowej.

Sposób wytwarzania acetamiprydu w reakcji kondensacji N-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy i metylo- lub etylo-N-cyanoacetamidyny, według wynalazku charakteryzuje się tym, że reakcję kondensacji prowadzi się stosując w procesie jako rozpuszczalnik wodę lub mieszaninę woda-alkohol C₁-C₄ przy stosunku wagowym fazy wodnej do alkoholowej w zakresie od 10 : 1 do 1 : 10, korzystnie 7,5 : 1, w temperaturze pomiędzy 2°C a 40°C, a wydzielony produkt suszy się w temperaturze 40–50°C.

Korzystnie w reakcji stosuje się N-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy i metylo- lub etylo-N-cyanoacetamidyny o czystości około 99%.

Korzystnie jako składnik rozpuszczalnika stosuje się alkohol metylowy lub etylowy.

Korzystnie stosuje się metylo-N-cyanoacetamidyny, ekonomicznie tańszą i bardziej reaktywną od pochodnej etylo-N-cyanoacetamidyny.

Korzystnie reakcję prowadzi się w czasie od 2 do 8 godzin, korzystnie około 4 godzin, śledząc jej przebieg na podstawie wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC.

Korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze 2–3°C.

Korzystnie *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylo-metyloaminę stosuje się w nadmiarze molowym od 5 do 20%, korzystnie 10%.

Korzystnie produkt wydziela się przez separację i przemywa wodą demineralizowaną o temperaturze $5 \pm 3^\circ\text{C}$ w proporcji około 1 : 3,3 części użytej wody do procesu.

Korzystnie produkt suszy się w czasie od 10 do 20 godzin, korzystnie około 15 godzin.

Korzystnie nieprzereagowany nadmiar molowy *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylo-metyloaminy trafia w całości do ługów wodno-alkoholowych pofiltracyjnych, które zawraca się do kolejnej szarży syntezy acetamiprydu.

Korzystnie reakcję prowadzi się tak, że do roztworu wodnego *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylo-metyloaminy o wartości początkowej pH w granicach od 8,5 do 13,5, korzystnie 12,5, wkrapla się alkoholowy, korzystnie metanolowy, roztwór metylo-*N*-cyanoacetamidyny. Korektę pH tego roztworu przeprowadza się przez dodatek niewielkiej ilości 20% roztworu wodnego NaOH.

Z mieszaniny reakcyjnej wypada krystaliczny biały osad produktu, który po odsączeniu i przemyciu bez osobnej krystalizacji wykazuje czystość przekraczającą 99%. Jest to nowa forma krystaliczna (*E*)-*N*¹-[(6-chloro-3-pirydylo)metylo]-*N*²-cyjano-*N*¹-metyloacetamidyny, charakteryzująca się rentgenowskim dyfraktogramem proszkowym (XRPD) zarejestrowanym na dyfraktometrze z anodą miedzianą o długości fali promieniowania $K\alpha_1 \lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, posiadającym w zakresie diagnostycznym od 7 do 30° charakterystyczne linie dyfrakcyjne przy kątach 2θ około 7,46; 12,50; 14,97; 18,03; 19,86; 20,79; 22,55; 24,59; 26,17; 26,55; 27,27; $30,31 \pm 0,2^\circ$.

Sposób według wynalazku przedstawiono na Schemacie 1. Rentgenowski dyfraktogram proszkowy acetamiprydu zarejestrowany na dyfraktometrze z anodą miedzianą o długości fali promieniowania $K\alpha_1 \lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ wykazuje zależności intensywności względnych linii dyfrakcyjnych I/I_0 , wartości kątów odbicia 2θ i odległości międzypłaszczyznowych *d*, przy zakresie kąta 2θ od 3 do 40°, szybkości zliczania 0,5°/min i kroku pomiaru 0,02° przedstawiono w tabeli 1.

Związki wyjściowe w sposobie według wynalazku, *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylo-metyloaminę i metylo-*N*-cyanoacetamidynę, można otrzymać w syntezie realizowanej w sposób ujawniony w licznych zgłoszeniach patentowych. Wytwarzanie *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylo-metyloaminy ujawniono w zgłoszeniach US 5034404A (1991), US 5084459A (1992), US 5225423A (1993), US 5424437 A1 (1995). Opisane metody polegają na reakcji alkilowania metyloaminy 2-chloro-5-chlorometylopirydyną korzystnie w układzie dwufazowym wodno-organicznym, a następnie izolacji i oczyszczaniu w wyniku destylacji próżniowej. Metylo-*N*-cyanoacetamidynę można otrzymać metodami ujawnionymi w zgłoszeniach US 3225077 (1965), US 4956503 (1990), które polegają na reakcji kondensacji ortoocetanu trimetylu i cyjanoamidu, korzystnie w metanolu z udziałem katalitycznej ilości jonów protonowych (H⁺), a następnie izolacji i oczyszczaniu w wyniku destylacji próżniowej.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie acetamiprydu o wysokiej czystości przekraczającej 99% (wg HPLC i DSC) z wydajnością 93–95%. Sposób umożliwia przeprowadzenie reakcji w środowisku wodno-alkoholowym w znacznie krótszym czasie, bez konieczności stosowania bezwodnych rozpuszczalników. Sposób pozwala na tworzenie się krystalicznego produktu acetamiprydu, który po odsączeniu i przemyciu wodą demineralizowaną wykazuje wysoką czystość, bez stosowania osobnej krystalizacji.

Nadmiar molowy *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylo-metyloaminy wpływa na podwyższenie wydajności procesu. Nieprzereagowany półprodukt 3 trafia w całości do ługów wodno-alkoholowych pofiltracyjnych, które są zawracane do kolejnej szarży syntezy acetamiprydu. Ilość związku 3 w ługach określa się na podstawie analizy HPLC, wpływa to na bilans surowców do kolejnej szarży. Załadunek świeżego półproduktu 3 do kolejnej szarży syntezy acetamiprydu jest pomniejszony o oznaczoną ilość tego związku w ługach procesowych. Wielokrotne zawracanie wspomnianych ługów pofiltracyjnych zawierających znaną ilość związku 3 nie wpływa na pogorszenie jakości produktu końcowego, wpływa korzystnie na ochronę środowiska przez ograniczony zrzut ścieków do oczyszczalni.

Sposób według wynalazku jest łatwy do stosowania w przemyśle, charakteryzuje się prostymi operacjami technologicznymi, jest przyjazny dla środowiska, pozwala na wielokrotne zawracanie ługów pofiltracyjnych do kolejnych szarż syntezy, poprawia ekonomikę procesu przy zachowaniu wysokich wymagań jakości dla produktu końcowego.

Na rysunku przedstawiono:

Fig. 1 przedstawia rentgenowski dyfraktogram proszkowy (XRPD) formy krystalicznej (*E*)-*N*¹-[(6-chloro-3-pirydylo)metylo]-*N*²-cyjano-*N*¹-metyloacetamidyny.

Fig. 2 przedstawia profil DSC i TG formy krystalicznej (*E*)-*N*¹-[(6-*chloro*-3-*pirydylo*)*metrylo*]-*N*²-*cyjano*-*N*¹-*metrylo*acetamidyny uzyskany metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej – pierwsze ogrzewanie do 120°C z szybkością 5°/min.

Fig. 3 przedstawia profil DSC i TG formy krystalicznej (*E*)-*N*¹-[(6-*chloro*-3-*pirydylo*)*metrylo*]-*N*²-*cyjano*-*N*¹-*metrylo*acetamidyny uzyskany metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej – drugie ogrzewanie do 120°C z szybkością 5°/min.

Fig. 4 przedstawia oznaczanie czystości metodą kriometryczną formy krystalicznej (*E*)-*N*¹-[(6-*chloro*-3-*pirydylo*)*metrylo*]-*N*²-*cyjano*-*N*¹-*metrylo*acetamidyny.

Profil DSC formy krystalicznej acetamiprydu uzyskany metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej, przedstawiony na Fig. 2, charakteryzuje pik endotermiczny związany z topnieniem substancji, jej ciepło przemiany wynosi od 113 do 116 J/G, a temperatura „onset” topnienia 99,9°C. Nie obserwuje się innych przemian fazowych oprócz topnienia.

W drugim przebiegu, przy ogrzewaniu w tych samych warunkach, nie pojawia się pik topnienia i krzywa DSC nie wykazuje pików endotermicznych, związanego z topnieniem, co pokazano na Fig. 3. Badana próbka acetamiprydu, nie wykazuje istnienia innych przemian fazowych oprócz topnienia, ani nie posiada innych form krystalicznych. W zakresie objętym pomiarem do temperatury 120°C krzywa TG nie wykazuje ubytku masy.

Dla próbki acetamiprydu otrzymanego według wynalazku wykonano pomiar czystości metodą kriometryczną. Metoda może być stosowana dla substancji stałych, które są stabilne w procesie topnienia i w tym zakresie nie występują przemiany fazowe ani ich rozkład. Jednorodny pik topnienia tego związku pozwolił na zastosowanie tej metody. Pomiar przeprowadzono zgodnie ze Standardową procedurą operacyjną SPO/BC/23/b opartą na normie ASTM E928 - 08(2014) - Standard Test Method for Purity by Differential Scanning Calorimetry. Pomiar polega na ogrzewaniu substancji z założoną szybkością do temperatury topnienia, przy założeniu, że badana substancja tworzy z zanieczyszczeniem układ eutektyczny. Idealnie czysty związek posiada temperaturę topnienia wyższą niż zanieczyszczony i temperatura topnienia ulega proporcjonalnemu obniżeniu wraz ze wzrostem zawartości zanieczyszczeń w próbce. Zależność między temperaturą topnienia próbki i jej stopniem stopienia *F* jest opisana równaniem van't Hoffa:

$$T_s = T_o - \frac{RT_o^2 x_2}{\Delta H_f} \cdot \frac{1}{F}$$

w którym :

T_s – temperatura topnienia próbki

T_o – temperatura topnienia dla czystej substancji

R – stała gazowa

x_2 – molowy ułamek zanieczyszczeń

ΔH_f – ciepło topnienia czystego związku

F – część próbki stopiona w temperaturze T_s

Ułamek molowy zanieczyszczeń wyznaczany jest przez program na podstawie ekstrapolacji liniowej wykresu zależności pomiędzy temperaturą próbki T_s a odwrotnością ułamka stopienia $1/F$. Punktem początkowym tego wykresu jest punkt T_o a nachylenie prostej równe jest

$$\frac{RT_o^2 x_2}{\Delta H_f}$$

Wartość czystości stanowi różnicę pomiędzy czystością idealnego związku (100%) a obliczoną zawartością zanieczyszczeń dla badanej próbki. Wartość czystości została podawana jako średnia wartość z 2 pomiarów. Pomiar wykonano dla próbek o masie ok. 1,2–1,9 mg oraz szybkości ogrzewania 2°/min. Wyniki przedstawiono w Tabeli 2.

Wynalazek został bliżej przedstawiony w przykładach.

Metody analityczne:

Chromatografia cieczowa (HPLC)

Metoda polega na oznaczeniu acetamiprydu techniką wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) w układzie faz odwróconych z zastosowaniem detekcji UV przy długości fali 245 nm., metodą wzorca zewnętrznego. Wyposażenie: chromatograf cieczowy Shimadzu z detektorem DAD; kolumna Luna Omega PS C18, 250 x 4,6 mm, 5 μm.

Warunki chromatografowania: temperatura pieca: 35°C; przepływ fazy ruchomej $v = 1,3$ ml/min; długość fali $\lambda = 245$ nm.; objętość dozowanej próbki 2 μ l; skład fazy ruchomej: acetonitryl + woda (30 + 70 v/v). Czas retencji acetamiprydu wynosi $\sim 5,5$ min. Całkowity czas analizy 20 min.

Pomiary dyfrakcyjne wykonywano na rentgenowskim dyfraktometrze proszkowym firmy Rigaku typu *MiniFlex* dla promieniowania $K\alpha_1 \lambda = 1,54056$ Å przy następujących parametrach: zakres skanowania 2θ : od 3° do 40°; szybkość zliczania $\Delta\omega$: 0,5°/min.; krok pomiaru: 0,02°; temperatura pomiaru: temperatura pokojowa; detektor: licznik scyntylicyjny.

Pomiary metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) z użyciem aparatu STA 449 F1 Jupiter firmy Netzsch, który umożliwia prowadzenie równoległego pomiaru DSC oraz TG. Szybkość ogrzewania próbek wynosiła 2, 5 i 10 stopni na minutę w zależności od celu pomiaru. Zakres temperatury prowadzenia badań wynosił od 30 do 300°C, masa próbek od 1,2–1,9 mg. Pomiar przeprowadzano w naczynkach aluminiowych typu Concavus pojemności 30 μ l szczelnie zamykanych. Przepływ azotu który zapewniał obojętne środowisko pomiaru wynosił 70 ml/minutę. Aparat jest kalibrowany z użyciem wzorców metali takich jak In, Sn oraz Zn.

Oznaczenie zawartości wody wykonywano metodą Karla Fischer'a.

Chromatografia gazowa (GC)

Warunki oznaczania *N*-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy metodą chromatografii gazowej GC; aparat chromatograf gazowy VARIAN CP-3800 z detektorem FID; kolumna ZB-5, 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m (ZEBRON); program temperatury: 40 °C (1 min), 20°C/min. \rightarrow 280°C (3 min); gaz nośny: hel; przepływ: 1 ml/min.; temperatura dozownika: 250°C; podział strumienia gazu: 1:100; przepływ gazów pomocniczych: azot: 25 ml/min; wodór: 30 ml/min; powietrze: 300 ml/min; czas retencji; 8,40 min.

Warunki oznaczania metylo-*N*-cyanoacetamidyny metodą chromatografii gazowej GC jw.; czas retencji; 5,31 min.

Przykład 1

Otrzymywanie acetamiprydu o wysokiej czystości AC-7/76

Do kolby o poj. 6000 ml, odważono *N*-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy 483,8 g (GC 99,7%), (3,08 mol), dodano wody demineralizowanej 2625 g i całość mieszano do rozpuszczenia w temperaturze pokojowej. Do klarownej mieszaniny o pH 11 dodano 39 g roztworu wodnego 20% NaOH do pH 12,5. Całość ochłodzono do temp. 2–3°C i rozpoczęto dozowanie przygotowanego roztworu metylo-*N*-cyanoacetamidyny 276,1 g (GC 100%), (2,8 mol) w metanolu 350 g przez 45 min utrzymując temp. 2–3°C. W trakcie dodawania roztworu metanolowego metylo-*N*-cyanoacetamidyny z mieszaniny wypada krystaliczny osad produktu acetamiprydu. Mieszanie kontynuowano w temperaturze 2–3°C przez 1 godzinę, w temperaturze od 3 do 15°C przez 2 godziny i w temperaturze 35–40°C przez 1 godzinę. Po tym czasie całość ochłodzono do temperatury 5 ± 3 °C, wydzielony biały drobno-krystaliczny osad odsączono i przemyto 800 ml zimnej wody demineralizowanej o temp. 5 ± 3 °C na lejek sitowym wyłożonym bibułą pod próżnią. Otrzymano około 775 g wilgotnego osadu produktu, który suszono w temp. 40–50°C przez 15 godzin. Otrzymano 590,5 g białego krystalicznego osadu acetamiprydu. Wydajność z procesu 94,7%. Ługi po filtracji skierowano do zateżenia celem odparowania metanolu, otrzymano 2625 g roztworu wodnego zawierającego około 67 g *N*-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy co stanowi 13,9% wagowo planowanej ilości do następnej szarży syntezy acetamiprydu.

Analiza osadu acetamiprydu: zawartość $99,5 \pm 0,1\%$ wg HPLC, zawartość wody (KF) 0,027%, czystość metodą kalorymetryczną $99,71 \pm 0,1$ wg DSC, temp. top. 98–99°C. IR (KBr): 2174 cm^{-1} (C \equiv N), 1570 cm^{-1} (C=N). MS EI: m/z 223, [M + H]⁺, zmierzony: 223,0750, m/z 245, [M + Na]⁺, zmierzony: 245,0570.

Przykład 2

Postępując jak w przykładzie 1, mieszaninę 5,15 g (GC 99,6%), (0,0329 mol) *N*-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy, 3,90 g (GC 99,3%), (0,0345 mol) etylo-*N*-cyanoacetamidyny, 15 g wody, 15 g alkoholu etylowego mieszano w temp. 20–28°C przez 24 godziny. Otrzymano 6,54 g białego krystalicznego osadu acetamiprydu. Wydajność z procesu 88,5%. Temp. top. 98°C, zawartość 99,2% wg HPLC.

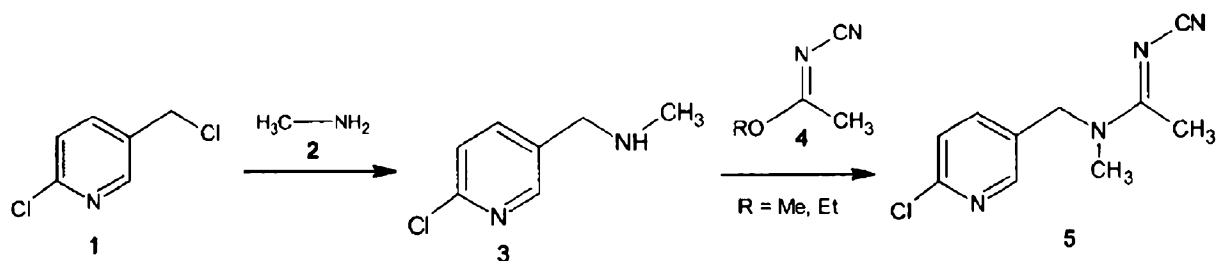
Przykład 3

Postępując jak w przykładzie 1, mieszaninę 5 g (GC 99,6%), (0,032 mol) *N*-metylo-2-chloro-5-pirydyloaminy, 3,58 g (GC 99,3%), (0,032 mol) etylo-*N*-cyanoacetamidyny, 12,5 g wody, ogrzewano w temp. 35–40°C przez 3 godziny. Otrzymano 5,3 g białego krystalicznego osadu acetamiprydu. Wydajność z procesu 74,6%. Temp. top. 98°C, zawartość 99,5% wg HPLC.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania acetamiprydu w reakcji kondensacji *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylometyloaminy i metylo- lub etylo-*N*-cyjanoacetamidyny, **znamienny tym**, że reakcję kondensacji prowadzi się stosując w procesie jako rozpuszczalnik wodę lub mieszaninę woda-alkohol C₁-C₄ przy stosunku wagowym fazy wodnej do alkoholowej w zakresie od 10 : 1 do 1 : 10, w temperaturze pomiędzy 2°C a 40°C, a wydzielony produkt suszy się w temperaturze 40–50°C.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w reakcji stosuje się *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylometyloaminę i metylo- lub etylo-*N*-cyjanoacetamidynę o czystości około 99%.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że stosuje się alkohol metylowy lub etylowy.
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w czasie od 2 do 8 godzin.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 2–3°C.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylometyloaminę stosuje się w nadmiarze molowym od 5 do 20%.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt wydziela się przez separację i przeemywa wodą demineralizowaną o temperaturze $5 \pm 3^\circ\text{C}$, w proporcji około 1 : 3,3 części użytej wody do procesu.
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt suszy się w czasie od 10 do 20 godzin.
9. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że nieprzereagowany nadmiar molowy *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylometyloaminy trafia w całości do ługów wodno-alkoholowych pofiltracyjnych, które zawiera się do kolejnej szarży syntezy acetamiprydu.
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się tak, że do roztworu wodnego *N*-metylo-2-chloro-5-pirydylometyloaminy o wartości początkowej pH w granicach od 8,5 do 13,5 wkrapla się alkoholowy roztwór metylo-*N*-cyjanoacetamidyny.
11. Forma krystaliczna (*E*)-*N*¹-[(6-chloro-3-pirydylo)metylo]-*N*²-cyjano-*N*¹-metyloacetamidyny **znamienna tym**, że charakteryzuje się rentgenowskim dyfraktogramem proszkowym (XRPD) zarejestrowanym na dyfraktometrze z anodą miedzianą o długości fali promieniowania $K\alpha_1 \lambda = 1,54056 \text{ \AA}$, posiadającym w zakresie diagnostycznym od 7 do 30° charakterystyczne linie dyfrakcyjne przy kątach 2θ około 7,46; 12,50; 14,97; 18,03; 19,86; 20,79; 22,55; 24,59; 26,17; 26,55; 27,27; $30,31 \pm 0,2^\circ$.

Rysunki



Schemat 1

Tabela 1.

2θ, [°]	d, [Å]	I/I _{max} , [%]
3,31	26,740	2
7,46	11,836	11
12,50	7,075	7
14,97	5,912	100
18,03	4,917	23
19,86	4,466	13
20,79	4,268	7
22,55	3,940	49
24,59	3,617	18
26,17	3,403	11
26,55	3,354	4
27,27	3,268	8
30,31	2,946	10
31,59	2,832	1
31,94	2,800	2
34,04	2,632	1
34,68	2,585	3
36,16	2,482	2
36,58	2,454	3

Tabela 2.

Nazwa próbki	Masa próbki [mg]	Temp topnienia czystej substancji [°C]	Czystość [%]	Współczynnik korekcji
AC-7/73	1,9	100,53	99,54	-9,047
Acetamipryd IPO	1,2	100,49	99,41	-1,247
Średnia czystość	99,48 ± 0,092			

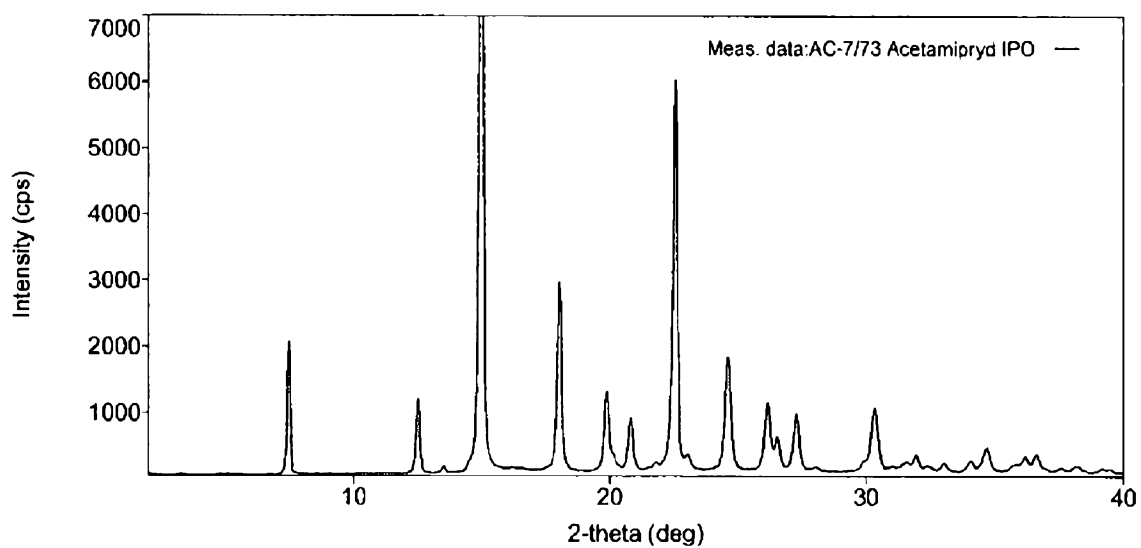


Fig. 1.

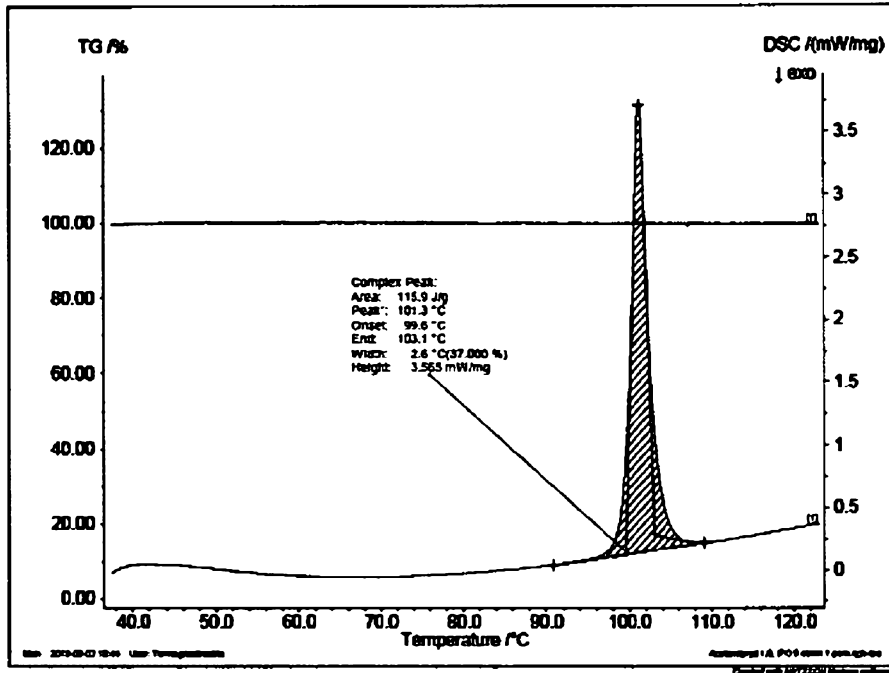


Fig. 2

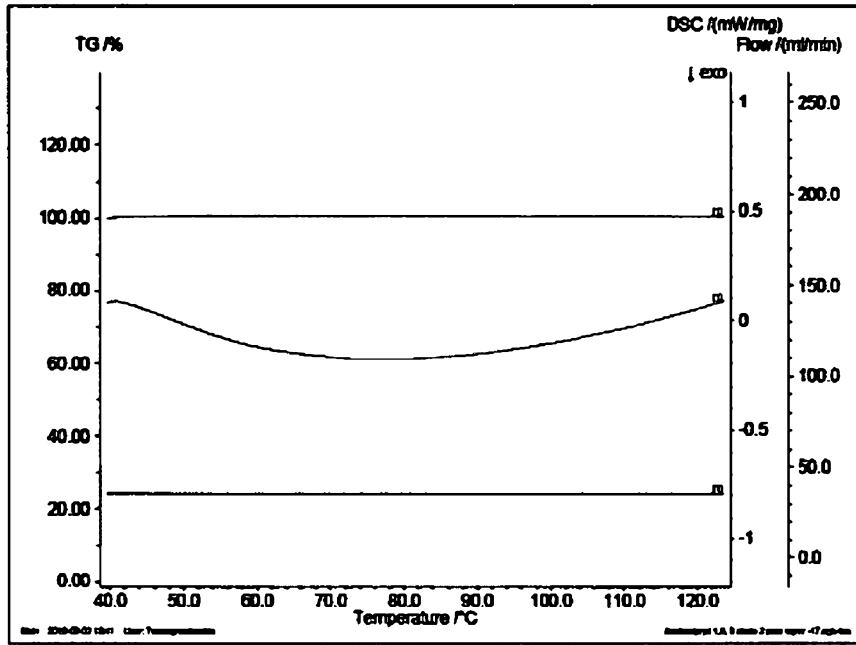


Fig. 3

