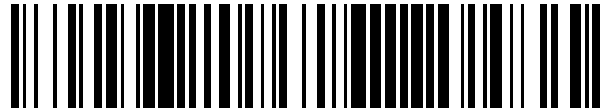


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 087**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2011 E 11727461 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2585449**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituidos**

30 Prioridad:

28.06.2010 EP 10167449

28.06.2010 US 359064 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.03.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**BEIER, CHRISTIAN;
BERNIER, DAVID;
COQUERON, PIERRE-YVES;
DESBORDES, PHILIPPE;
DUBOST, CHRISTOPHE;
LUI, NORBERT y
PAZENOK, SERGII**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 565 087 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituídos

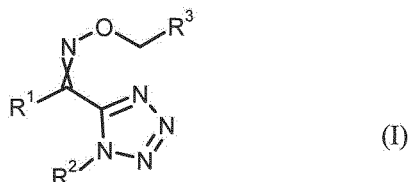
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituídos.

5 Los derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituídos son compuestos intermedios importantes en la fabricación de principios activos o como tales son compuestos eficaces como fungicidas (véase, por ejemplo, el documento WO 2010/000841). Ya es conocido que los 1-alkiltetrazoles 5-sustituídos se pueden preparar mediante litiación del 1-
10 metiltetrazol a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (véase, por ejemplo, *Can. J. Chem.* 1971, 49, 2139-2142). Sin embargo, el rendimiento usando el ejemplo del 5-benzoil-1-metiltetrazol es solo del 41 %. Asimismo, el 1-metiltetrazol usado se ha de preparar en una secuencia de síntesis de múltiples etapas. Para una reacción industrial, las bajas temperaturas y el costoso uso del butil-litio son desventajosos. Otro procedimiento para la preparación del 5-benzoil-1-metiltetrazol es conocido en *J. Amer. Chem. Soc.* 1963, 85, 2967-2976. Se hace reaccionar cianuro de bencilo con azida de amonio para dar el 5-benciltetrazol y después este se oxida con trióxido de cromo para dar el 5-benzoiltetrazol. La metilación para dar el 5-benzoil-1-metiltetrazol se lleva a cabo con diazometano. Asimismo, esta ruta de síntesis es desventajosa en cuanto a aspectos de seguridad y economía. La preparación del 1-ciclohexil-5-acetiltetrazol mediante reacción de cloruro de acetilo sobre isocianuro de ciclohexilo con la reacción posterior con ácido hidrazoico también es conocida (véase *Chem. Ber.* 1961, 94, 1116-1121). El ácido hidrazoico es un líquido muy tóxico, extremadamente explosivo e inestable que no se puede usar a escala industrial.

15 En el documento US 2002/193398 A1 se desvela una 1-metilación de un 1 H-tetrazol 5-sustituído en la que el agente de alquilación de la etapa de metilación es yodometano, es decir, un derivado del yodo.

20 Partiendo de los procedimientos conocidos para la preparación de derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituídos, el objeto es ahora cómo se pueden producir estos de un modo eficaz en cuanto a coste y seguridad, de modo que el procedimiento se pueda usar también para la producción industrial de derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituídos. Se ha descubierto ahora un procedimiento para dar derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituídos que supera las desventajas mencionadas anteriormente.

25 La invención, por tanto, proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituídos de fórmula general (I)



en la que

- 30 R^1 es alquilo, o fenilo opcionalmente monosustituído con halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , metilsulfonylo, trifluorometilo o arilo,
 R^2 es alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} o un alcoxilquilo de fórmula $-[A-O]_m-B$,
 A es alcanodiilo (alquilenilo) C_2-C_4 ,
 B es alquilo C_1-C_6 ,
 35 m es 1 o 2,
 R^3 es un grupo piridinilo (Het^1) o un grupo tiazolilo (Het^2)



en los que

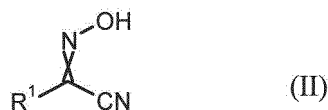
- 40 R es hidrógeno o halógeno,
 Z es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , alquilenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , no sustituido o sustituido en cada caso, o el grupo $-N(R^a)C(=O)Q$,
 Q es hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilenilo C_3-C_8 -alquilo C_1-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 con de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquil C_3-C_8 -alquilo C_1-C_8 , cicloalquilenilo C_3-C_8 , alquilenilo C_2-C_8 , haloalquilenilo C_2-C_8 con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinilo C_2-C_8 , haloalquinilo C_2-C_8 con de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C_1-C_8 , haloalcoxi C_1-C_8 con de 1 a 5 átomos de halógeno, haloalcoxi-alquilo C_1-C_8 con de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueniilo C_2-C_8 , haloalqueniilo C_2-C_8 con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinilo C_3-C_8 , haloalquinilo C_3-C_8 con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C_1-C_8 -amino, (alcoxi C_1-C_6 -imino)-alquilo C_1-C_6 , (alqueniilo C_1-C_6 -imino)-alquilo C_1-C_6 , (alquinilo C_1-C_6 -imino)-alquilo C_1-C_6 , (bencilo C_1-C_6 -imino)-alquilo C_1-C_6 ,

alquil C₁-C₈-sulfenilo, arilsulfenilo, tri(alquil C₁-C₈)sili-alquilo C₁-C₈, tri(alquil C₁-C₈)siloxi, tri(alquil C₁-C₈)sili-cicloalquilo C₃-C₈, arilo, fenoxi, fenoxialquilo, benciloxi, heterociclico, bicicloalquilo C₅-C₁₂, bicicloalquenilo C₅-C₁₂, carbociclico C₅-C₁₂ benzo-condensado, no sustituido o sustituido en cada caso, R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, arilo, heterociclico, no sustituido o sustituido en cada caso,

5

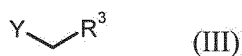
caracterizado por que

(1) en una primera etapa, una oxima de fórmula general (II)



10

en la que R¹ tiene los significados dados anteriormente, se convierte usando una base en la sal de la oxima y después se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (III)

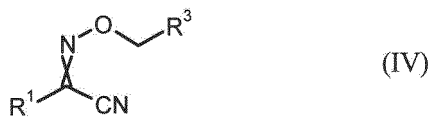


en la que

R³ tiene los significados dados anteriormente, y Y es cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato,

15

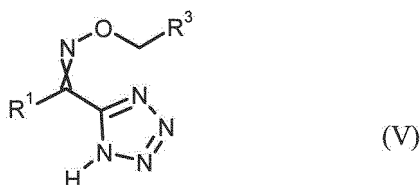
y los éteres de oxima de fórmula general (IV) obtenidos de este modo



en los que R¹ y R³ tiene los significados dados anteriormente,

20

(2) se hacen reaccionar en una segunda etapa con azidas de fórmula R⁵-N₃, en las que R⁵ es sodio, potasio, tetrabutilamonio, trimetilsilo o difenilfosforilo, y los derivados de tetrazolil oxima 5-sustituidos de fórmula (V) obtenidos de este modo



en los que R¹ y R³ tiene los significados dados anteriormente,

(3) se hacen reaccionar en una tercera etapa con un agente alquilante de fórmula (VI)

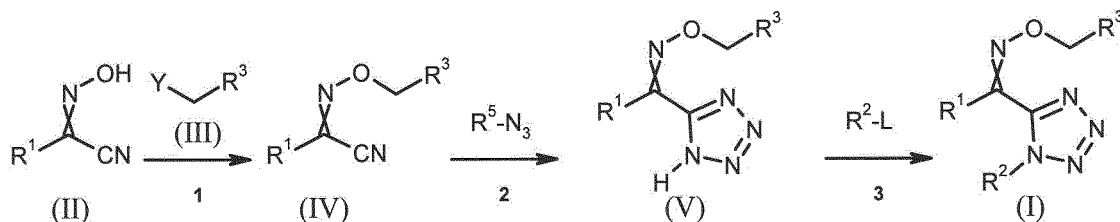


25

en la que

R² tiene los significados dados anteriormente, y L es cloro.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar mediante el esquema siguiente:



30

Las oximas usadas como materiales de partida cuando se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen de modo general mediante la fórmula (II).

R¹ es preferentemente alquilo C₁-C₈, o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, metilsulfonilo, trifluorometilo o fenilo o naftilo.

5 R¹ es de modo particular preferentemente alquilo C₁-C₆, o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, alquilo C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₃.

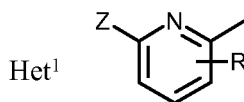
R¹ es de modo muy particular preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o t-butilo, o es fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, metilo, t-butilo, metoxi o etoxi.

R¹ es de modo especial preferentemente fenilo no sustituido.

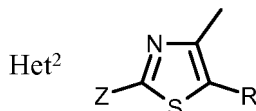
10 Las oximas de fórmula general (II) son conocidas, por ejemplo, están disponibles en el mercado, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos (véase el documento DE-A 28 25 565).

Los compuestos usados adicionalmente como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen mediante la fórmula (III).

R³ es preferentemente un grupo piridinilo (Het¹)



R³ es también preferentemente un grupo tiazolilo (Het²)



R es preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

20 R es de modo particular preferentemente hidrógeno.

Z es preferentemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, no sustituido o sustituido en cada caso, o el grupo -N(R^a)C(=O)Q,

Z es de modo particular preferentemente flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, no sustituido o sustituido en cada caso, o el grupo -N(R^a)C(=O)Q,

25 Z es de modo muy particular preferentemente flúor, cloro, bromo, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, no sustituido o sustituido en cada caso, o el grupo -N(R^a)C(=O)Q,

Q es preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₈, haloalqueno C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquino C₃-C₈, haloalquino C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, haloalcoxi-alquilo C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenoiloxi C₂-C₈, haloalquenoiloxi C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinoiloxi C₃-C₈, haloalquinoiloxi C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, arilo, fenoxi, fenoxialquilo, benciloxi, heterociclico, bicicloalquilo C₅-C₁₂, bicicloalqueno C₅-C₁₂, carbociclico C₅-C₁₂ benzo-condensado, no sustituido o sustituido en cada caso,

30 Q es de modo particular preferentemente alqueno C₂-C₈, haloalqueno C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquino C₂-C₈, haloalquino C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenoiloxi C₂-C₈, haloalquenoiloxi C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinoiloxi C₃-C₈, haloalquinoiloxi C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, no sustituido o sustituido en cada caso.

40 Q es de modo muy particular preferentemente alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenoiloxi C₂-C₈, haloalquenoiloxi C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinoiloxi C₃-C₈, haloalquinoiloxi C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno.

Q es de modo especial preferentemente terc-butiloxi o but-3-in-1-iloxi.

R^a es preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido.

R^a es de modo particular preferentemente hidrógeno.

45 Y es preferentemente cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, triflato.

Y es de modo particular preferentemente cloro, bromo, mesilato, tosilato.

Y es de modo muy particular preferentemente cloro y bromo.

Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos.

50 Las azidas usadas adicionalmente como materiales de partida cuando se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen de modo general mediante la fórmula R⁵-N₃.

R⁵ es preferentemente sodio o trimetilsililo.
 R⁵ es de modo particular preferentemente sodio.

5 Las azidas de fórmula R⁵-N₃ son conocidas, por ejemplo, están disponibles en el mercado, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos. Los agentes alquilantes usados adicionalmente como materiales de partida cuando se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se definen de modo general mediante la fórmula (VI).

R² es preferentemente alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈ o un alcoxilquilo de fórmula -[A-O]_m-B,
 R² es de modo particular preferentemente alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o un alcoxilquilo de fórmula -[A-O]_m-B,
 10 R² es de modo muy particular preferentemente metilo, etilo, trifluorometilo, o un alcoxilquilo de fórmula -[A-O]_m-B,
 R² es de modo especial preferentemente metilo.
 A es preferentemente (CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₃)CH₂-.
 A es de modo particular preferentemente -(CH₂)₂- o -CH(CH₃)CH₂-.
 15 A es de modo muy particular preferentemente -(CH₂)₂-.
 B es preferentemente alquilo C₁-C₆.
 B es de modo particular preferentemente alquilo C₁-C₄.
 B es de modo muy particular preferentemente metilo o etilo.
 m es preferentemente 1.

20 Los compuestos de fórmula (VI) en parte están disponibles en el mercado (tal como, por ejemplo, el cloruro de metilo, el bromuro de metilo, el yoduro de metilo, el clorodifluorometano, el 1-bromo-2-fluoroetano, el 2-bromo-1,1-difluoroetano, el 2-bromo-1-cloro-1-fluoroetano, el 1-bromo-3-fluoropropano, el 3-bromo-1,1-difluoroprop-1-eno) o se pueden obtener mediante procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, el documento WO 88/00183 para el 3-bromo-1,1-dicloroprop-1-eno; véase Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie [Methods of organic chemistry]*, vol. V/3, Georg Thieme Verlag Stuttgart, pág. 503 y vol. V/4 pág. 13, 517 para los compuestos de fórmula (IV), en la que Z es un halógeno tal como cloro, bromo y yodo; véase *J. Org. Chem.* 1970, 35, 3195 para los compuestos de fórmula (VI) en la que Z es mesilato; *Org. Synth., Coll. Vol. I* 1941, 145 y *Org. Synth., Coll. Vol. III* 1955, 366 para los compuestos de fórmula (VI) en la que Z es tosilato).

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden estar presentes en forma pura o en forma de mezclas de posibles formas isoméricas diferentes, en particular, en forma de estereoisómeros, tales como E, Z, treo y eritro, y también en forma de isómeros ópticos, tales como los isómeros R y S o de atropisómeros, aunque en algunos casos también de tautómeros. Los isómeros E al igual que los Z, y también los treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla deseada de estos isómeros, y las posibles formas tautómeras están englobados dentro de esta solicitud. En particular, se puede mencionar la posibilidad de isómeros E o Z sobre el doble enlace del grupo oxima.

35 En las definiciones de los símbolos dados en las fórmulas anteriores, se han usado términos globales que generalmente significan de modo representativo los siguientes sustituyentes:

Halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.

Un heteroátomo puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre.

40 A menos que se indique lo contrario, un grupo o un radical sustituido puede estar sustituido con uno o más de los siguientes grupos o átomos, en los que, en el caso de sustitución múltiple, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes: halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, amino, sulfenilo, pentafluoro-λ⁶-sulfenilo, formilo, carbaldehído-O-(alquil C₁-C₈)oxima, formiloxi, formilamino, carbamoilo, N-hidroxycarbamoilo, formilamino, (hidroxilo-imino)-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₈, tri(alquil C₁-C₈)sililo, tri(alquil C₁-C₈)sili-alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, tri(alquil C₁-C₈)sili-cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, halocicloalquilo C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquenilo C₂-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈, alquinilo C₂-C₈, alqueniloxi C₂-C₈, alquiniloxi C₂-C₈, alquil C₁-C₈-amino, dialquil C₁-C₈-amino, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-sulfenilo, haloalquil C₁-C₈-sulfenilo con de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueniloxi C₂-C₈, haloalqueniloxi C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquiniloxi C₃-C₈, haloalquiniloxi C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-carbonilo, haloalquil C₁-C₈-carbonilo con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-carbamoilo, dialquil C₁-C₈-carbamoilo, N-alquiloxi C₁-C₈-carbamoilo, alcoxi C₁-C₈-carbamoilo, N-alquil C₁-C₈-alcoxi C₁-C₈-carbamoilo, alcoxi C₁-C₈-carbonilo, haloalcoxi C₁-C₈-carbonilo con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-carboniloxi, haloalquil C₁-C₈-carboniloxi con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-carbonilamino, haloalquil C₁-C₈-carbonilamino con de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₈-carbonilamino, haloalcoxi C₁-C₈-carbonilamino con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-aminocarboniloxi, dialquil C₁-C₈-aminocarboniloxi, alquiloxi C₁-C₈-carboniloxi, alquil C₁-C₈-sulfenilo, haloalquil C₁-C₈-sulfenilo con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-sulfenilo, haloalquil C₁-C₈-sulfenilo con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-sulfonilo, haloalquil C₁-C₈-sulfonilo con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-aminosulfamoilo, dialquil C₁-C₈-aminosulfamoilo, (alcoxi C₁-C₆-imino)-alquilo C₁-C₆, (alqueniloxi C₁-C₆-imino)-alquilo C₁-C₆, (alquiniloxi C₁-C₆-imino)-alquilo C₁-C₆, (benciloxi-imino)-alquilo C₁-C₆, alcoxi-alquilo C₁-C₈, haloalcoxi-alquilo C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno,
 60 arilo, heterocíclico, benciloxi, bencilsulfenilo, bencilamino, fenoxi, fenilsulfenilo o fenilamino.
 Arilo es fenilo o naftilo.

Heterocicilo es un anillo, saturado o insaturado, que contiene 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11 miembros en el anillo y que tiene hasta 4 heteroátomos.

5 La primera etapa de la reacción (1) se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base. Bases adecuadas son bases orgánicas e inorgánicas que se usan habitualmente en tales reacciones. Se da preferencia al uso de bases que se seleccionan, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, acetatos, fluoruros, fosfatos, carbonatos y carbonatos ácidos de metales alcalinos o alcalino-térreos. Se da particular preferencia en el presente documento a la amida de sodio, el hidruro sódico, la diisopropilamida de litio, el metanolato de sodio, el terc-butanolato de potasio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el acetato de sodio, el fosfato de sodio, el fosfato de potasio, el fluoruro de potasio, el fluoruro de cesio, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el carbonato ácido de potasio, el carbonato ácido de sodio y el carbonato de cesio. Se da una muy particular preferencia al hidróxido de sodio y al hidróxido de potasio. Además, son preferentes las aminas terciarias tales como la trimetilamina, la trietilamina, la tributilamina, la N,N-dimetilanilina, la N,N-dimetilbencilamina, la piridina, alquilpiridinas tales como la 2-metil-5-etilpiridina, la N-metilpiperidina, la N-metilpirrolidona, la N,N-dimetilaminopiridina, el diazabicyclooctano (DABCO), el diazabicyclononeno (DBN) y el diazabicycloundeceno (DBU).
10 Se da particular preferencia en el presente documento al metanolato de sodio, al terc-butanolato de potasio, al carbonato de cesio, y al hidruro de sodio.

La relación molar de la base con respecto al compuesto de fórmula (II) usada es, por ejemplo, 0,8 - 10, preferentemente 0,9 - 6, de modo particular preferentemente 1,0 - 3. El uso de cantidades mayores de base es posible en principio, pero no conduce a ninguna realización preferente y es desventajoso en cuanto al coste.

20 También es posible en primer lugar preparar y aislar la sal del éter de la oxima (II) y usarlo después en la etapa (1). Los éteres de oxima de fórmula (IV) obtenidos en la etapa (1) se pueden aislar o bien se pueden hacer reaccionar adicionalmente *in situ*.

La relación de la oxima de fórmula (II) usada con respecto al compuesto de fórmula (III) usado puede variar. Preferentemente, la relación de la oxima de fórmula (II) con respecto al compuesto de fórmula (III) usada está en el intervalo de 0,6:1 a 1:2, en particular en el intervalo de 0,8:1 a 1:1,5, específicamente de 0,9:1,1 a 1:1,4.

En la etapa (1) la reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente. Los disolventes se usan preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción se pueda seguir agitando fácilmente a lo largo de todo el procedimiento. Disolventes adecuados para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención son todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. De acuerdo con la invención, se entiende que "disolventes" significa también mezclas de disolventes puros.

Disolventes adecuados de acuerdo con la invención son en particular éteres (por ejemplo el etil propil éter, el metil t-butil éter, el n-butil éter, el anisol, el fenetol, el ciclohexil metil éter, el dimetil éter, el dietil éter, el dimetil glicol, el difenil éter, el dipropil éter, el diisopropil éter, el di-n-butil éter, el diisobutil éter, el diisoamil éter, el etilenglicol dimetil éter, el isopropil etil éter, el dietilenglicol dimetil éter, el trietilenglicol dimetil éter, el tetrahydrofurano, el dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como el dióxido de tetrahydrotiofeno y el dimetil sulfóxido, el tetrametilen sulfóxido, el dipropil sulfóxido, el bencil metil sulfóxido, el diisobutil sulfóxido, el dibutil sulfóxido, el diisoamil sulfóxido; sulfonas tales como la dimetil, dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metiletil, etilpropil, etilisobutil y pentametilen sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, el pentano, el hexano, el heptano, el octano, el nonano, tales como los denominados "solventes derivados del petróleo" con componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, el cimeno, fracciones de bencina con un intervalo de puntos de ebullición de 70 °C a 190 °C, el ciclohexano, el metilciclohexano, el éter de petróleo, la ligroína, el octano, el benceno, el tolueno, el xileno); hidrocarburos halogenados tales como el clorobenceno, el diclorobenceno, el diclorometano, el cloroformo, el tetraclorometano, el dicloroetano o el tricloroetano; ésteres (por ejemplo, el acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, o el carbonato de dimetilo, dibutilo o etileno, o el carbonato de propileno); amidas (por ejemplo, la hexametilen fosfortriamida, la formamida, la N,N-dimetilacetamida, la N-metilformamida, la N,N-dimetilformamida, la N,N-dipropilformamida, la N,N-dibutilformamida, la N-metilpirrolidina, la N-metilcaprolactama, la 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, la octilpirrolidona, la octilcaprolactama, la 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, la N-formilpiperidina, la N,N'-1,4-diformilpiperazina); nitrilos, tales como el acetonitrilo, el propionitrilo, el n- o el iso-butironitrilo o el benzonitrilo; cetonas tales como la acetona, o mezclas de los mismos.

Para la reacción de acuerdo con la invención, los disolventes usados son preferentemente hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, amidas, nitrilos, éteres, en particular la DMF, la N,N-dimetilacetamida, el tolueno, el acetonitrilo, el THF, el cloruro de metileno, o mezclas de estos disolventes.

55 El procedimiento de acuerdo con la invención generalmente se puede llevar a cabo al vacío, a presión atmosférica o a presión superatmosférica.

El procedimiento de acuerdo con la invención en la etapa (1) tiene lugar a temperaturas de -20 a +150 °C, preferentemente a temperaturas de -10 a +100 °C.

La etapa (2) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un

adyuvante. Adyuvantes que se pueden usar son azidas de amonio (Houben-Weyl; volumen E8d, *Hetarenes III*/parte 4; 1994; páginas 677- 720), sales de guanidinio o sales de aluminio. Estas azidas de amonio se pueden preparar fácilmente *in situ* mezclando azida de sodio y cloruro amónico. Catalizadores adicionales son sales de zinc tales como, por ejemplo, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $Zn(ClO_4)_2$ o líquidos iónicos tales como el 1-butil-3-metilimidazolio, el 1-metil-3-metilimidazolio, el 1-hexil-3-metilimidazolio, el 1-octil-3-metilimidazolio.

La relación molar del adyuvante con respecto al compuesto de fórmula (IV) usada es, por ejemplo, 0,8 - 10, preferentemente 0,9 - 6, de modo particular preferentemente 1,0 - 3. El uso de cantidades mayores de adyuvante es posible en principio, pero no conduce a ninguna realización preferente y es desventajoso en cuanto al coste.

La relación del éter de oxima de fórmula (V) con respecto a la azida de fórmula R^5-N_3 puede variar. Un exceso significativo no es crítico para la reacción, pero es desventajoso en cuanto al coste. Preferentemente, la relación del éter de oxima de fórmula (V) con respecto a la azida de fórmula R^5-N_3 está en el intervalo de 1:1 a 1:3, en particular en el intervalo de 1:1 a 1:2, específicamente en el intervalo de 1:1,0 a 1:1,3 .

En la etapa (2) la reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente. Los disolventes se usan preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción se pueda seguir agitando fácilmente a lo largo de todo el procedimiento. Disolventes adecuados para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención son todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. De acuerdo con la invención, se entiende que "disolventes" significa también mezclas de disolventes puros.

Disolventes adecuados de acuerdo con la invención son en particular éteres (por ejemplo el etil propil éter, el metil t-butil éter, el n-butil éter, el anisol, el fenetol, el ciclohexil metil éter, el dimetil éter, el dietil éter, el dimetil glicol, el difenil éter, el dipropil éter, el diisopropil éter, el di-n-butil éter, el diisobutil éter, el etilenglicol dimetil éter, el isopropil etil éter, el dietilenglicol dimetil éter, el trietilenglicol dimetil éter, el tetrahidrofurano, el dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como el dióxido de tetrahidrotiofeno y el dimetil sulfóxido, el tetrametilen sulfóxido, el dipropil sulfóxido, el bencil metil sulfóxido, el diisobutil sulfóxido, el dibutil sulfóxido, el diisoamil sulfóxido; sulfonas tales como la dimetil, dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metiletil, etilpropil, etilisobutil y pentametilen sulfona; amidas (por ejemplo, la hexametilen fosfortriamida, la formamida, la N,N-dimetilacetamida, la N-metilformamida, la N,N-dimetilformamida, la N,N-dipropilformamida, la N,N-dibutilformamida, la N-metilpirrolidina, la N-metilcaprolactama, la 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, la octilpirrolidona, la octilcaprolactama, la 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, la N-formilpiperidina, la N,N'-1,4-diformilpiperazina); nitrilos, tales como el acetonitrilo, el propionitrilo, el n- o el iso-butironitrilo o el benzonitrilo; o mezclas de los mismos.

Para la reacción de acuerdo con la invención, los disolventes usados preferentemente son amidas, nitrilos, éteres, en particular el acetonitrilo, el THF, la DMF, o mezclas de estos disolventes.

El procedimiento de acuerdo con la invención generalmente se puede llevar a cabo al vacío, a presión atmosférica o a presión superatmosférica.

El procedimiento de acuerdo con la invención en la etapa (2) tiene lugar a temperaturas de 0 a +170 °C, preferentemente a temperaturas de +10 a +150 °C.

La tercera etapa de la reacción (3) se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base. Bases adecuadas son bases orgánicas e inorgánicas que se usan habitualmente en tales reacciones. Se da preferencia al uso de bases que se seleccionan, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en hidruros, hidróxidos, amidas, alcoholatos, acetatos, fosfatos, carbonatos y carbonatos ácidos de metales alcalinos o alcalino-térreos. Se da particular preferencia en el presente documento a la amida de sodio, el hidruro sódico, la diisopropilamida de litio, el metanolato de sodio, el terc-butanolato de potasio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el acetato de sodio, el fosfato de sodio, el fosfato de potasio, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el carbonato ácido de potasio, el carbonato ácido de sodio y el carbonato de cesio. Se da una muy particular preferencia a los carbonatos tales como, por ejemplo, el carbonato de sodio, el carbonato de cesio, el carbonato de potasio. Además, son preferentes las aminas terciarias tales como la trimetilamina, la trietilamina, la tributilamina, la N,N-dimetilalanilina, la N,N-dimetilbencilamina, la piridina, alquilpiridinas tales como la 2-metil-5-etilpiridina, la N-metilpiperidina, la N-metilpirrolidona, la N,N-dimetilaminopiridina, el diazabicyclooctano (DABCO), el diazabicyclononeno (DBN) y el diazabicycloundeceno (DBU). Se da particular preferencia en el presente documento al metanolato de sodio, al terc-butanolato de potasio, al carbonato de cesio, y al hidruro de sodio.

La relación molar de la base con respecto al compuesto de fórmula (IV) usada es, por ejemplo, 0,8 - 10, preferentemente 0,9 - 6, de modo particular preferentemente 1,0 - 3. El uso de cantidades mayores de base es posible en principio, pero no conduce a ninguna realización preferente y es desventajoso en cuanto al coste.

La relación del tetrazol de fórmula (V) usado con respecto al compuesto de fórmula (VI) usado puede variar. Preferentemente, la relación del tetrazol de fórmula (V) usado con respecto al compuesto de fórmula (VI) usado está en el intervalo de 0,6:1 a 1:2, en particular en el intervalo de 0,8:1 a 1: 1,5, específicamente de 0,9:1,1 a 1:1,4.

En la etapa (3) la reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente. Los disolventes se usan preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción se pueda seguir agitando fácilmente a lo largo de

todo el procedimiento. Disolventes adecuados para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención son todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. De acuerdo con la invención, se entiende que "disolventes" significa también mezclas de disolventes puros.

5 Disolventes adecuados de acuerdo con la invención son en particular éteres (por ejemplo el etil propil éter, el metil t-butil éter, el n-butil éter, el anisol, el fenetol, el ciclohexil metil éter, el dimetil éter, el dietil éter, el dimetil glicol, el difenil éter, el dipropil éter, el diisopropil éter, el di-n-butil éter, el diisobutil éter, el diisoamil éter, el etilenglicol dimetil éter, el isopropil etil éter, el dietilenglicol dimetil éter, el trietilenglicol dimetil éter, el tetrahidrofurano, el dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como el dióxido de tetrahidrotiofeno y el dimetil sulfóxido, el tetrametilen sulfóxido, el dipropil sulfóxido, el bencil metil sulfóxido, el diisobutil sulfóxido, el dibutil sulfóxido, el diisoamil sulfóxido; sulfonas tales como la dimetil, dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metiletil, etilpropil, etilisobutil y pentametilen sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, el pentano, el hexano, el heptano, el octano, el nonano, tales como los denominados "solventes derivados del petróleo" con componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, el cimeno, fracciones de bencina con un intervalo de puntos de ebullición de 70 °C a 190 °C, el ciclohexano, el metilciclohexano, el éter de petróleo, la ligroína, el octano, el benceno, el tolueno, el xileno); hidrocarburos halogenados tales como el clorobenceno, el diclorobenceno, el diclorometano, el cloroformo, el tetraclorometano, el dicloroetano o el tricloroetano; ésteres (por ejemplo, el acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, o el carbonato de dimetilo, dibutilo o etileno, o el carbonato de propileno); amidas (por ejemplo, la hexametilen fosfortriamida, la formamida, la N,N-dimetilacetamida, la N-metilformamida, la N,N-dimetilformamida, la N,N-dipropilformamida, la N,N-dibutilformamida, la N-metilpirrolidina, la N-metilcaprolactama, la 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, la octilpirrolidona, la octilcaprolactama, la 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, la N-formilpiperidina, la N,N'-1,4-diformilpiperazina); nitrilos, tales como el acetonitrilo, el propionitrilo, el n- o el iso-butironitrilo o el benzonitrilo; cetonas tales como la acetona, o mezclas de los mismos.

15 Para la reacción de acuerdo con la invención, los disolventes usados preferentemente son hidrocarburos alifáticos y/o aromáticos, amidas, nitrilos, éteres, en particular la DMF, la N,N-dimetilacetamida, el tolueno, el acetonitrilo, el THF, el cloruro de metileno, o mezclas de estos disolventes.

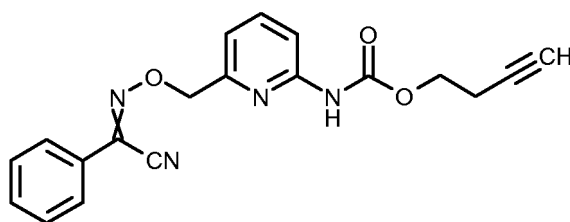
El procedimiento de acuerdo con la invención generalmente se puede llevar a cabo al vacío, a presión atmosférica o a presión superatmosférica.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención en la etapa (3) tiene lugar a temperaturas de -20 a +120 °C, preferentemente a temperaturas de -10 a +100 °C.

La presente invención se ilustra con más detalle con referencia a los ejemplos siguientes, sin limitar por ello la invención a los mismos.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1: 6-[[[(Z)-ciano(fenil)metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il]carbamato de but-3-in-1-ilo

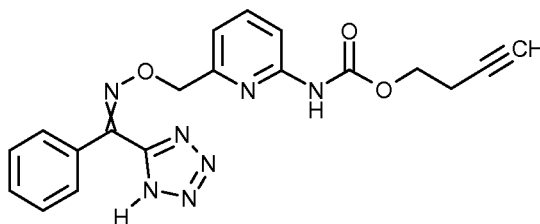


35 Se añadió fenilacetonitrilo (9,72 g, 82,97 mmol) en una suspensión de 3,31 g (82,97 mmol) de NaOH en 60 ml de etanol. Tras la adición completa, se añadieron gota a gota 11,66 g (99,56 mmol) de nitrito de isopentilo a una temperatura de 15 °C. A continuación se agitó la mezcla durante 2 horas adicionales a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de dietil éter, y el sólido precipitado se separó mediante filtración y se lavó dos veces con 50 ml de dietil éter cada vez. La sal sódica blanca {[[(Z)-ciano(fenil)metilen]amino]oxidanida} (7,89 g, 56 % de rendimiento) se puede secar al vacío o se puede usar después directamente. Se añadieron 1,49 g (6,24 mmol) de [6-(clorometil)piridin-2-il]carbamato de but-3-in-1-ilo y 103 mg (0,624 mmol) de yoduro potásico a una solución de 1,05 g (6,24 mmol) de {[[(Z)-ciano(fenil)metilen]amino]oxidanida} en 25 ml de acetonitrilo y 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Tras la eliminación del disolvente, se aislaron 2,21 g (99 % de rendimiento, solo el isómero oxima) de 6-[[[(Z)-ciano(fenil)metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il]carbamato de but-3-in-1-ilo en forma de un sólido incoloro.

50 RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆/DMSO-d₅ = 2,50, señal del agua a = 3,33): δ (ppm) = 10,37 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,20-7,15 (dd, J = 6,0 y 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,91

(t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,54 (td, J = 6,7 y 2,6 Hz, 2H).

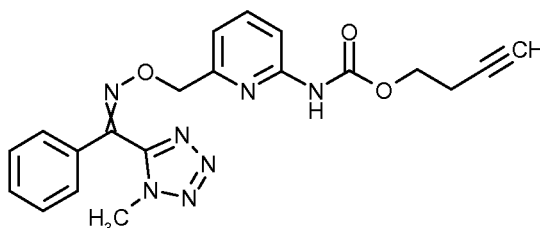
Ejemplo 2: {6-[[[(Z)-fenil(1H-tetrazol-5-il)metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo



- 5 Una solución de 442 mg (1,269 mmol) de {6-[[[(Z)-ciano(fenil)metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo en 4 ml de DMF se calentó hasta 60 °C. Seguidamente, se añadieron 348 mg (2,53 mmol) de clorhidrato de trietilamina y 164 mg (2,53 mmol) de azida de sodio en porciones iguales a lo largo de 12 h a 60 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se mezcló con 20 ml de agua. La mezcla se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvieron 463 mg (92 % de rendimiento) de {6-[[[(Z)-fenil(1H-tetrazol-5-il)metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo en forma de un sólido incoloro. El producto comprende un 4 % del isómero (E). La recristalización en heptano/acetato de etilo dio un 99 % del isómero (Z) puro.

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆/DMSO-d₅ = 2,50, señal del agua a = 3,33): δ d (ppm) = 10,27 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,6-3,2 (s a, 1H), 2,91 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,54 (td, J = 6,7 y 2,6 Hz, 2H).

Ejemplo 3: {6-[[[(Z)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo



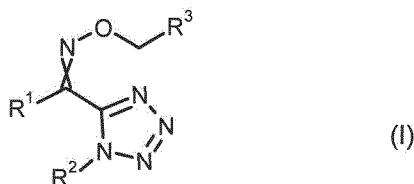
- 20 Se añadieron 19,9 mg (0,061 mmol) de carbonato de cesio y una solución de cloruro de metilo en MTBE (1 N, 0,128 ml, 0,128 mmol, 2,5 eq) a una solución de 20 mg (0,051 mmol) de {6-[[[(Z)-fenil(1H-tetrazol-5-il)metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo en 1 ml de acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 60 °C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. Tras añadir agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvo una mezcla de un 62 % de {6-[[[(Z)-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo y un 38 % de {6-[[[(Z)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]metilen]amino]oxi]metil]piridin-2-il}carbamato de but-3-in-1-ilo (23 mg, 96 %, 87 % de pureza) en forma de un aceite.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/DMSO-d₅ = 2,50, señal del agua a = 3,33): δ (ppm) = 10,30 (s, 1H), 7-84-7,76 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 5H), 7,08-7,02 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,91 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,56 (td, J = 6,5 y 2,6 Hz, 2H).

30

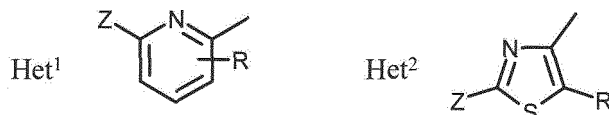
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de derivados de 1-alkiltetrazolil oxima 5-sustituidos de fórmula general (I)



en la que

- 5 R¹ es alquilo o fenilo opcionalmente monosustituido con halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, metilsulfonilo, trifluorometilo o arilo,
 R² es alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂ o un alcóxialquilo de fórmula -[A-O]_m-B,
 A es alcanodiilo (alquilenos) C₂-C₄,
 B es alquilo C₁-C₆,
 10 m 1 o 2,
 R³ es un grupo piridinilo (Het¹) o un grupo tiazolilo (Het²)

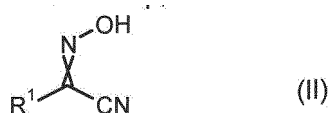


en las que

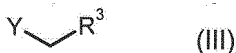
- 15 R es hidrógeno o halógeno,
 Z es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, no sustituido o sustituido en cada caso, o el grupo -N(R³)C(=O)Q,
 Q es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, cicloalquil C₃-C₈-alquilo C₁-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, alqueno C₂-C₈, haloalqueno C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquino C₃-C₈, haloalquino C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, haloalcoxi-alquilo C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinoxilo C₂-C₈, haloalquinoxilo C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinoxilo C₃-C₈, haloalquinoxilo C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquil C₁-C₈-amino, (alcoxi C₁-C₆-imino)-alquilo C₁-C₆, (alquinoxilo C₁-C₆-imino)-alquilo C₁-C₆, (alquinoxilo C₁-C₆-imino)-alquilo C₁-C₆, (benciloxi-imino)-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₈-sulfenilo, arilsulfenilo, tri(alquil C₁-C₈)silil-alquilo C₁-C₈, tri(alquil C₁-C₈)sililoxi, tri(alquil C₁-C₈-silil)cicloalquilo C₃-C₈, arilo, fenoxi, fenoxialquilo, benciloxi, heterociclico, bicicloalquilo C₅-C₁₂, bicicloalqueno C₅-C₁₂, carbociclico C₅-C₁₂ benzo-condensado, no sustituido o sustituido en cada caso,
 25 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heterociclico, no sustituido o sustituido en cada caso,

30 **caracterizado porque**

(1) en una primera etapa, una oxima de fórmula general (II)



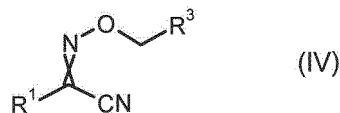
en la que R¹ tiene los significados dados anteriormente, se convierte, usando una base, en la sal de la oxima y después se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (III)



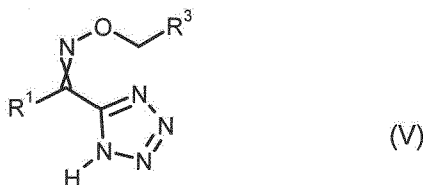
en la que

R³ tiene los significados dados anteriormente, y
Y es cloro, bromo, yodo, mesilato o tosilato,

y los éteres de oxima de fórmula general (IV) obtenidos de este modo



- 5 en la que R¹ y R³ tiene los significados dados anteriormente,
(2) se hacen reaccionar en una segunda etapa con azidas de fórmula R⁵-N₃, en las que R⁵ es sodio, potasio, tetrabutilamonio, trimetilsililo o difenilfosforilo,
y los derivados de tetrazolil oxima 5-sustituidos de fórmula (V) obtenidos de este modo



- 10 en la que R¹ y R³ tiene los significados dados anteriormente,
(3) se hacen reaccionar en una tercera etapa con un agente alquilante de fórmula (VI)



en la que

- 15 R² tiene los significados dados anteriormente y
L es cloro.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usan las oximas de fórmula (II), los compuestos de fórmula (III) y los agentes alquilantes de fórmula (VI) en las que

- 20 R¹ es alquilo C₁-C₈ o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, metilsulfonylo, trifluorometilo o fenilo o naftilo,
R² es alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈ o un alcoxilquilo de fórmula -[A-O]_m-B,
A es -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₃)CH₂-,
B es alquilo C₁-C₆,
m es 1.
R³ es un grupo piridinilo (Het¹) o un grupo tiazolilo (Het²)



- 25 en las que

- R es hidrógeno, flúor, cloro o bromo,
Z es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, no sustituido o sustituido en cada caso, o el grupo -N(R^a)C(=O)Q,
30 Q es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, alqueno C₂-C₈, haloalqueno C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquino C₂-C₈, haloalquino C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, haloalcoxi-alquilo C₁-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueno C₂-C₈, haloalqueno C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquino C₂-C₈, haloalquino C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, arilo, fenoxi, fenoxialquilo, benciloxi, heterociclico,
35 bicicloalquilo C₅-C₁₂, bicicloalqueno C₅-C₁₂, carbocicilo C₅-C₁₂ benzo-condensado, no sustituido o sustituido en cada caso,
R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, no sustituido o sustituido,

Y es cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, triflato.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la etapa (1) se lleva a

cabo en presencia de una base.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** la relación molar de la base con respecto a la oxima de fórmula (II) usada es 0,8 - 10.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la etapa (1) se lleva a cabo en un disolvente.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la etapa (2) se lleva a cabo en presencia de una base.
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la relación molar de la base con respecto al compuesto de fórmula (IV) usada es 0,8 - 10.
10. 8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹ es alquilo C₁-C₆ o fenilo opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₃.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R¹ es fenilo no sustituido.
10. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R es hidrógeno.
11. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Z es flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, no sustituido o sustituido en cada caso, o el grupo -N(R^a)C(=O)Q.
15. 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Z es flúor, cloro, bromo, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, no sustituido o sustituido en cada caso o el grupo -N(R^a)C(=O)Q.
13. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que Q es alquenilo C₂-C₈, haloalquenilo C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquinilo C₂-C₈, haloalquinilo C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alqueniloxi C₂-C₈, haloalqueniloxi C₂-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, alquiniloxi C₃-C₈, haloalquiniloxi C₃-C₈ con de 1 a 5 átomos de halógeno, no sustituido o sustituido en cada caso.
20. 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Q es terc-butiloxi o but-3-in-1-iloxi.
15. 15. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^a es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, no sustituido o sustituido.
25. 16. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que Y es cloro o bromo.
17. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R⁵ es sodio o trimetilsililo.
18. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que R² es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o un alcoxialquilo de fórmula -[A-O]_m-B.
30. 19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R² es metilo
20. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que A es -(CH₂)₂-.