



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 165960

(51) Int. Cl. C 07 D 263/10

(21) Patentsøknad nr. 865194
(22) Inngivelsesdag 19.12.86
(24) Løpedag 08.05.84
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr. 841841

(71)(73) Søker/Patenthaver G.D. SEARLE & CO.,
P.O. Box 1045,
Skokie, IL 60076, US

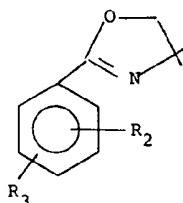
(83)
(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 12.11.84
(44) Utlegningsdag 28.01.91
(72) Oppfinner RICHARD AUGUST MUELLER,
Glencoe, IL,
RICHARD ALLEN PARTIS,
Evanston, IL,
US

(74) Fullmektig Siv.ing. Lars Brevig,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 09.05.83, US, nr 492843.

(54) Oppfinnelsens benevnelse DIMETYLOKSAZOLFORBINDELSER.

(57) Sammendrag Dimetyloksazolforbindelser med formel



(II)

hvor R_2 er halogen, eller trifluormetyl;

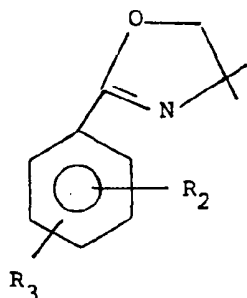
R_3 er $-C(O)R_4$, $-CH(OH)R_4$, $-CH_2R_4$, eller
 $-CH=CHR_4$; og hvor R_4 er en alkylgruppe med
13-25 karbonatomer, inklusive og farmakolo-
gisk akseptable baseaddisjonssalter derav.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår dimetyloksazolforbindelser som kan benyttes for fremstilling av proteaseinhibitorer, dvs. forbindelser for å hindre eller behandle sykdomstilstander som skyldes den nedbrytende virkning av proteaser på pattedyrelastien eller andre proteiner.

Når det gjelder anvendelsen av foreliggende forbindelse for fremstilling av de nevnte proteaseinhibitorene og disse inhibitorenes terapeutiske egenskaper, så vises det til NO patent 158.378.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt dimetyloksazolforbindelser som er kjennetegnet ved formelen:



(II)

hvor:

R₂ er halogen,

R₃ er

a) -C(O)R₄;

b) -CH(OH)R₄;

c) -CH₂R₄; eller

d) -CH=CHR₄;

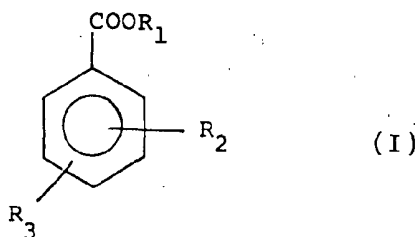
og R₄ er en alkylgruppe med 13-25 karbonatomer inklusive,

og farmakologisk akseptable baseaddisjonssalter derav.

Som nevnt kan disse forbindelsene anvendes for fremstilling av proteaseinhiberende forbindelser, og disse har den generelle formelen:

165960

2



10 hvor R₁ er hydrogen eller C₁₋₆ alkyl, og R₂ og R₃ har de ovenfor angitte betydninger.

Eksempler på halogenatomer er klor, fluor og brom.

15 Eksempler på alkylgrupper med 13-25 karbonatomer er dodekaner, dodecener, heksadekaner, heksadecener, pentadekaner, pentadecener, eikosadekaner, eikosadecener, o.l., samt deres forgrenede isomerer.

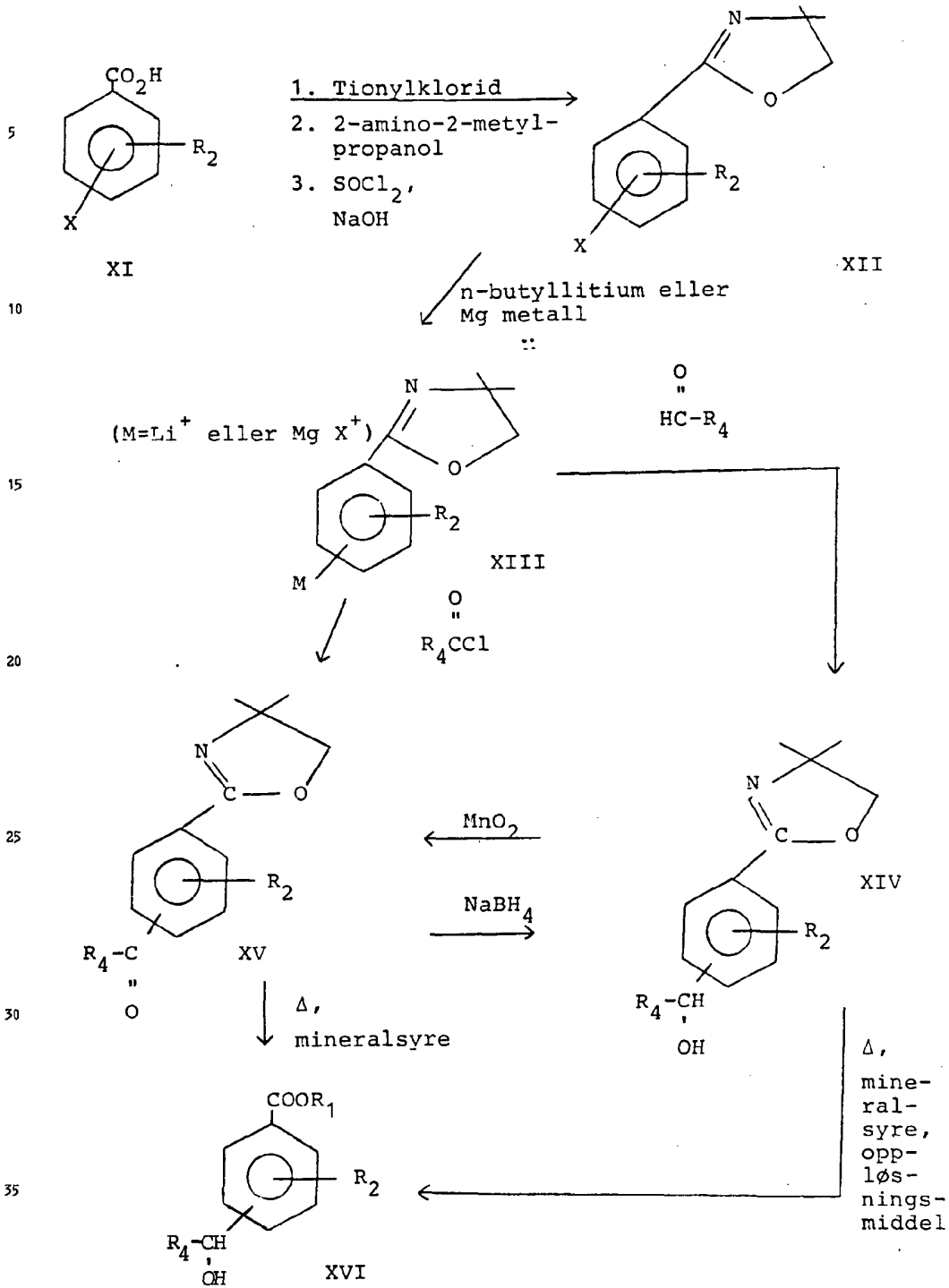
20 Fremstillingen av foreliggende dimetyloksazolforbindelser og deres anvendelse for fremstilling av de ovennevnte terapeutisk aktive sluttforbindelser med formel (I) er illustrert i nedenstående prosessdiagram:

25

30

35

Prosessdiagram (side 25)



165960

4

Som det fremgår fra prosessdiagrammet omdannes substituert 4- eller 5-halogenbenzoesyre med formel (XI) til oksazolin-derivater med formel XII ved å omdanne syrene til de tilsvarende acylhalogenider hvoretter disse omsettes med et passende etanolamin, og deretter foretas en ringslutning av de resulterende, intermediære amider. Foretrukne betingelser for fremstilling av acylhalogenider innbefatter en reaksjon mellom forbindelsen med formel (XI), hvor X er brom, med tionylhalogenider slik som tionylklorid eller tionylbromid i et relativt oppløsningsmiddel slik som karbontetraklorid. Foretrukne betingelser for amiddannelse innbefatter en reaksjon av acylhalogenidene med 2-amino-2-metylpropanol i et inert organisk oppløsningsmiddel, f.eks. diklormetan. Foretrukne betingelser for ringslutning innbefatter at man omsetter amidmellomproduktene med tionylklorid i et inert organisk oppløsningsmiddel, f.eks. dietyleter, hvoretter de resulterende hydrokloridsalter nøytraliseres for videre reaksjoner ved fremgangsmåter som i seg selv er kjente.

De intermediære halogenfenyloksazolinene med formel (XII) kan aktiveres for den etterfølgende reaksjon ved hjelp av forskjellige metallreagenser, f.eks. kan man danne litium eller Grignard-mellomprodukter med formel (XIII). Litiummellomproduktene ($M = Li^+$) kan fremstilles ved at man omsetter forbindelsen med formel (XII) med et alkylitium i et inert oppløsningsmiddel ved temperaturer under $-60^{\circ}C$. Foretrukne betingelser innbefatter en reaksjon med n-butyllitium i tetrahydrofuran ved $-70^{\circ}C$ under tørr argon. De etterfølgende utføres in situ fra -50° til $-70^{\circ}C$. Grignardforbindelsene ($M = MgX^+$) kan fremstilles ved at man omsetter forbindelsen med formel (XII) med et magnesiummetall i et inert oppløsningsmiddel. Foretrukne betingelser innbefatter en reaksjon med magnesium i tetrahydrofuran under tørr argon. De etterfølgende reaksjoner slik de er beskrevet i det etterfølgende, utføres in situ ved ca. $0^{\circ}C$. Metallholdige mellomprodukter med formel (XIII) ($M = Li^+$ eller MgX^+) kan

således omsettes med aldehyder for fremstilling av alkohol-
derivater med formel (XIV). For de litiumholdige mellom-
produktene vil foretrukne betingelser innbefatte at man til-
setter oppløsninger av passende aldehyder, slik som okta-
5 dekanal, i forkjølt tetrahydrofuran (under 0°C) til de kald-
ere litiumreagensoppløsningene (se ovenfor), hvoretter man
kan tilsette vann når reaksjonen er ferdig. For Grignard-
forbindelsene vil foretrukne betingelser innbefatte at man
tilsetter passende aldehyder direkte til de kalde Grignard-
10 oppløsningene (se ovenfor), hvoretter man avslutter reaksjo-
nen ved å tilsette vann. Forbindelser med formel (XIV) kan
således renses etter vandig opparbeiding ved ekstraksjon over
i organiske oppløsningsmidler, slik som etylacetat, dietyl-
eter eller diklormetan, og en etterfølgende kolonnekromato-
15 grafi på silisiumsioksydgel. Metallholdige mellomprodukter
med formel (XIII) ($M = Li^+$ eller MgX^+) kan også omsettes med
acylhalogenider for fremstilling av ketonderivater med formel
(XV) idet man bruker fremgangsmåter av samme type som nevnt
ovenfor i forbindelse med aldehydene. Foretrukne acyl-
20 halogenider innbefatter alkanoylklorider slik som okta-
dekanoylklorid.

Forbindelser med formel (XIV) og (XV) kan også omdannes ved
25 hjelp av fremgangsmåter som i seg selv er kjente. Således
kan f.eks. ketoner med formel (XV) omdannes til de til-
svarende alkoholer med formel (XIV), ved en reaksjon med
aktiverte hydridreduserende forbindelser. Foretrukne be-
tingelser innbefatter en reaksjon med natriumborhydrid i
30 etanol. Alkoholen med formel (XIV) kan også omdannes tilbake
til ketonene med formel (XV) ved en reaksjon med egnede
oksydasjonsmidler. Foretrukne betingelser innbefatter en
reaksjon med en suspensjon av mangandioksyd i et inert
organisk oppløsningsmiddel, f.ks. diklormetan.

165960

6

Oksazoliner med formel (XIV) (alkoholer) og (XV) (ketoner) kan lett omdannes til de respektive tilsvarende terapeutisk aktive benzosyrer med formel (XVI) ved hjelp av syrehydrolyse. Foretrukne betingelser innbefatter en oppvarming til 5 70-90°C i ca. 4,5N saltsyre i ca. 4 døgn. De forbindelser som utkrystalliserer seg ved henstand, kan reduseres ved omkrystallisering, f.eks. ved hjelp av metanol eller metanol/dietyleter. De forbindelser som ikke umiddelbart lar seg utkrystallisere, kan renses ved ekstraksjon over et organisk oppløsningsmiddel, f.eks. diklormetan eller etylacetat, 10 fulgt av kolonnekromatografi på silisiumdioksydgel.

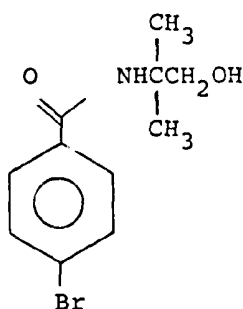
De etterfølgende eksempler illustrerer fremstilling av foreliggende forbindelser. I alle eksemplene er temperaturene 15 angitt i °C, og alle mengder er gitt i gram og milliliter hvis intet annen er angitt.



Eksempel 1 - 4-brombenzoylchlorid

30 En oppløsning av 4-brombenzoesyre (0,113 mol) og 45 ml tionyklorid i 100 ml karbontetraklorid ble kokt under tilbaketilbake i 3 1/2 time. Oppløsningsmiddel og overskudd av tionyklorid ble fjernet under redusert trykk, og det urene 4-brom-benzoylchlorid ble brukt i den etterfølgende reaksjon 35 uten ytterligere rensing.

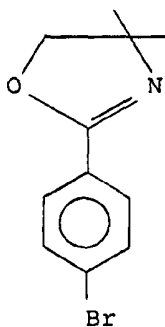
5



10 Eksempel 2 - N-(1,1-dimetyl-2-hydroksyetyl)-4-brombenzamid

En kald oppløsning (5°C) av urent 4-brombenzoylkloid
 (0,11 mol) i 200 ml metylenklorid ble dråpevis i løpet av
 1½ time tilsatt en oppløsning av 2-amino-2-metylpropanol
 (0,22 mol) i 50 ml metylenklorid. Etter røring i 72 timer ved
 15 romtemperatur ble blandingen helt over i 200 ml vann. Lagene
 ble skilt, og det vandige lag vasket med metylenklorid. De
 samlede metylenkloridoppløsninger ble vasket med vann, tørket
 over natriumsulfat, filtrert, hvorefter oppløsningsmiddelet
 ble fjernet ved hjelp av nitrogen, noe som ga 27 g av et hvitt
 20 faststoff. Tittelforbindelsen med et nmr-spektrum som var i
 overensstemmelse med den angitte struktur, ble brukt uten
 ytterligere rensing i den etterfølgende reaksjon.

25



30

Eksempel 3 - 2-(4-bromfenyl)-4,5-dihydro-4,4-dimetyloksazol

Tittelforbindelsen fra eksempel 2 (0,1 mol) ble dråpe-
 35 vis i løpet av 35 minutter tilsatt kald tionylklorid (0,4 mol).
 Etter røring i 1 time ble blandingen overført til en dråpe-
 trakt og dråpevis tilsatt raskt rørt 700 ml dietyleter. Etter

165960

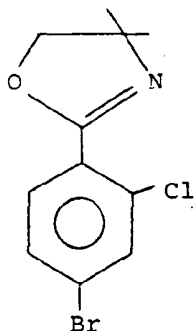
8

røring i 20 timer ble et hvitt produkt frafiltrert under redusert trykk og vasket godt med dietyleter. Det tørre produkt ble behandlet med 75 ml 20% natriumhydroksyd. Etter røring $\frac{1}{2}$ time ble produktet ekstrahert over i dietyleter, og det vandige lag ble vasket med eter. De samlede eterekstrakter ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk til en olje. Oljen ble destillert under vakuum til 20,0 g av tittelforbindelsen som en fargeløs væske, kokepunkt $69-73^{\circ}\text{C}/0,04$ mm Hg.

10 Analyse, beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}$:

C, 51,99; H, 4,76; N, 5,51; Br, 31,44

Funnet: C, 51,53; H, 4,75; N, 5,34; Br, 31,57



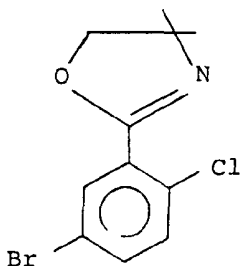
15
20
Eksempel 4 - 2-(2-klor-4-bromfenyl)-4,5-dihydro-4,4-dimetyloksazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåtene fra eksemplene 1-3. Strukturangivelsen ble bekreftet ved nmr, infrarøde og ultrafiolette spektra og ved en elementæranalyse.

25 Analyse beregnes for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NOClBr}$ (288,57):

C, 45,78; H, 3,84; N, 4,85.

30 Funnet: C, 45,86; H, 3,93; N, 4,93.



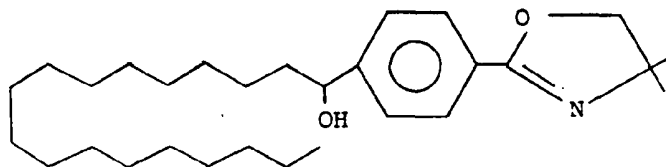
Eksempel 5 - 2-(2-klor-5-bromfenyl)-4,5-dihydro-4,4-dimetyloksazol

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 4. Strukturangivelsen ble bekreftet ved hjelp av nmr-spektrum og ved elementæranalyse.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{11}NOClBr$ (288,57):

C, 45,78; H, 3,84; N, 4,84; Cl, 12,29; Br, 27,69.

Funnet: C, 45,97; H, 3,84; N, 4,85; Cl, 12,12; Br, 27,82.



Eksempel 6 - 1-[4-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksazolyl)-fenyl]-1-oktadekanol

Under en argonatmosfære ble en oppløsning av produktet fra eksempel 3 (4 mmol) i 100 ml tetrahydrofuran avkjølt under røring til ca. $-75^{\circ}C$. 2 ml n-butyllitium (2,04 M i heksan) ble dråpevis tilsatt ved hjelp av en sprøyte i løpet av et kvarter. Etter røring i 2 timer ble en ny oppløsning av oktadekylaldehyd (4 mmol) i 100 ml tetrahydrofuran for-

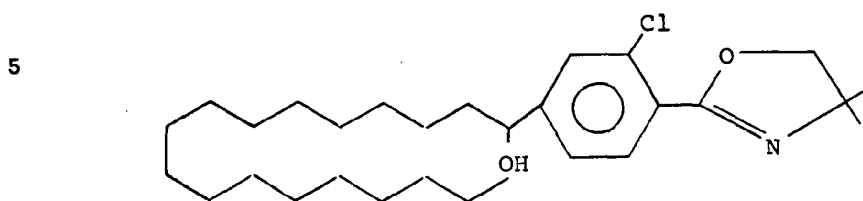
avkjølt til $-5^{\circ}C$ tilsatt den ovennevnte oppløsning i løpet av 25 minutter mens man holdt temperaturen under $-60^{\circ}C$. Blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 2½ rime, ble så tilsatt 10 ml vann og rørt i 60 timer. Mesteparten av tetrahydrofuranen ble så fordampet under nitrogen. 100 ml mer vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert over i etylacetat. De samlede ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og filtrert, hvoretter oppløsningsmiddelet ble fjernet ved nitrogen, noe som ga en olje. Produktet ble rensed ved kromatografi på silisiumdioksydgel, noe som ga 0,80 g av tittelforbindelsen, smeltepunkt ca. $72-75^{\circ}C$.

Analyse beregnet for $C_{29}H_{44}NO_2$ (443,7):

165960

10

Funnet C, 78,50; H, 11,11; N, 3,16.
C, 78,47; H, 11,17; N, 2,98.



Eksempel 7 - 1-(3-klor-4-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksa-
zolyll)fenyll)-1-oktadekanol

En oppløsning av produktet fra eksempel 4 (4 mmol) i
15 150 ml tetrahydrofuran ble avkjølt til ca. -75°C under argon.
2 ml n-butyllitium (2,04 M i heksan) ble tilsatt ved hjelp av
en sprøyte i løpet av 15 minutter, mens man holdt tempera-
turen under -70°C , hvorefter oppløsningen ble rørt i $3\frac{1}{2}$ time.
En kald oppløsning av 4 mmol oktadekylaldehyd (ca. -8°C) i
20 100 ml tetrahydrofuran ble ved hjelp av nevnte sprøyte til-
satt ovennevnte oppløsning i løpet av 25 minutter idet man
holdt temperaturen under -60°C . Reaksjonstemperaturen steg
til 25°C i løpet av de neste 2 timer, hvorefter reaksjonen
ble stoppet ved tilsetning av 10 ml vann, og blandingen ble
25 rørt over natten. Etter fjerning av tetrahydrofuran under
nitrogen tilsatte man 75 ml vann og ekstraherte produktet over
i etylacetat. De samlede ekstrakter ble tørket over natrium-
sulfat, filtrert og rensset for oppløsningsmiddel under redu-
sert trykk, noe som ga 1,7 g av en olje. Dette produkt ble
30 rensset ved kromatografi på silisiumdioksydgel, noe som ga
0,85 g av tittel forbindelsen, smeltepunkt ca. $74-78^{\circ}\text{C}$.

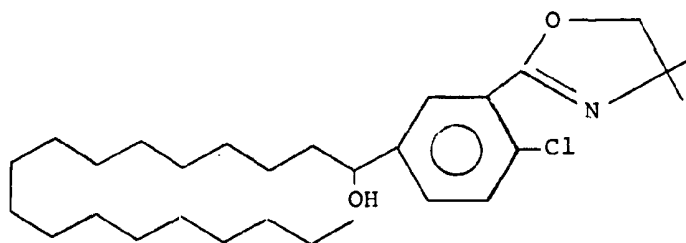
Analyse beregnet for $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{ClNO}_2$ (478,2):

C, 72,85; H, 10,12; N, 2,93; Cl, 7,41

Funnet C, 73,03; H, 10,30; N, 2,77; Cl, 7,33.

35

5



10

Eksempel 8 - 1-(4-klor-3-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksa-
zoly)fenyl)-1-oktadekanol (metode A)

15 Under en argonatmosfære ble en oppløsning av tittel-
forbindelsen fra eksempel 5 (0,016 mol) i 400 ml tetrahydro-
furan avkjølt under røring til ca. -75°C . 8 ml n-butyllitium
(2,04 M i heksan) ble ved hjelp av en injeksjonssprøyte til-
satt i løpet av 35 minutter, mens temperaturen ble holdt
20 under -72°C . Oppløsningen ble så oppvarmet til -55°C og holdt
på denne temperatur i 30 minutter. En oppløsning av oktade-
kylaldehyd (0,016 mol) i 75 ml tetrahydrofuran foravkjølt til
 -2°C ble så tilsatt oppløsningen i løpet av 30 minutter mens
man holdt temperaturen under -50°C . Man lot temperaturen stige
25 til -40°C i løpet av 1 time og holdt temperaturen på dette
nivå i $1\frac{1}{2}$ time. Blandingen ble så avkjølt til ca. -75°C og
rørt over natten. Reaksjonsblandingen ble så oppvarmet til
ca. 10°C og tilsatt 40 ml vann. Blandingen ble rørt i $2\frac{1}{2}$ time
hvoretter tetrahydrofuranen ble fjernet ved hjelp av nitrogen.
30 150 ml vann ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert over i
etylacetat. Det samlede ekstrakt ble tørket over natriumsul-
fat, filtrert og rensert for oppløsningsmiddel under redusert
trykk, noe som ga 8 g av en olje. Produktet ble rensert ved
kromatografi på silisiumdioksydgel, og man fikk 1,5 g fast-
35 stoff av tittelforbindelsen, smeltepunkt ca. $63-68^{\circ}\text{C}$.

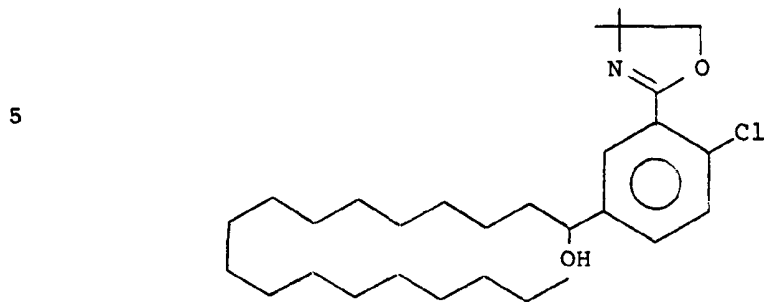
Analyse beregnet for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{ClNO}_2$ (478,16):

C, 72,85; H, 10,12; N, 2,93; Cl, 7,41.

165960

12

Funnet C, 73,11; H, 10,24; N, 2,93; Cl, 7,48.



Eksempel 9 - 1-4-klor-3-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksa-
zoly1)-feny1-oktadekanol (metode B)

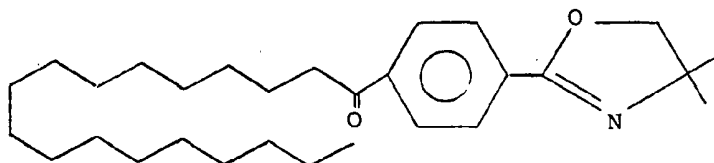
Reaksjonen ble utført under argon i tørkede glasskar.
 15 Reaksjonskaret ble tilsatt 0,24 g (0,01 mol) magnesiummetall
 og 25 ml destillert tetrahydrofuran (THF), hvoretter blan-
 dingen ble kokt under tilbakeløp i 1 time. Oppløsningsmiddelet
 ble hellet av, og 5 ml frisk THF ble tilsatt. En porsjon på
 2,9 g av tittelforbindelsen fra eksempel 5 ble tilsatt, og
 20 reaksjonen ble startet. Den gjenværende mengde av oksazoli-
 net ble tilsatt hvoretter man tilsatte ytterligere 15 ml THF.
 Man lot Grignard-reagensen danne seg i løpet av ca. 18 timer
 eller inntil alt magnesium var forbrukt. Stearinsyrealdehyd
 oppløst i 10 ml THF ble tilsatt i løpet av 20 minutter, og
 25 blandingen ble så holdt på 0°C i 2 timer. Etter oppvarming
 til romtemperatur ble blandingen hellet over i 250 ml is/kon-
 sentrert saltsyre og så ekstrahert flere ganger med eter. Den
 organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat og konsen-
 trert, noe som ga 3,97 g (83%) råprodukt. Dette ble rensed
 30 ved kromatografi og omkrystallisert fra metanol, hvorved man
 fikk 2,43 g (51%) av det rene tittelprodukt, identisk med det
 som er angitt fra eksempel 8.

Analyse beregnet for C₂₉H₄₈ClNO₂:

C, 72,85; H, 10,12; N, 2,93; Cl, 7,41.

35 Funnet: C, 72,92; H, 10,20; N, 2,63; Cl, 7,69.

5



10

Eksempel 10 - 1-[4-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksazolyl)-
fenyl]-1-oktadekanon

En blanding av produktet fra eksempel 6 (1,0 mmol)
15 og 18,0 mmol magnesiumdioksyd i 25 ml metylenklorid ble rørt
ved romtemperatur i 1 time og så kokt under tilbakeløp i 30
minutter. Etter avkjøling til romtemperatur ble uoppløselige
forbindelser frafiltrert ved hjelp av et filterhjelpemiddel
og så vasket med metylenklorid. Det samlede filtrat og vaske-
20 oppløsning ble konsentrert under redusert trykk til en olje.
Produktet ble rensert ved kromatografi på silisiumdioksydgel,
hvorved man fikk 330 mg av tittelforbindelsen som et fast-
stoff, smeltepunkt ca. 73-76°C.

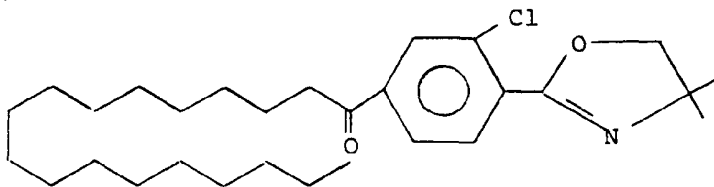
Analyse beregnet for $C_{29}H_{47}NO_2$ (441,7)
25 C, 78,86; H, 10,72; N, 3,17.

Funnet: C, 79,21; H, 10,68; N, 3,49.

NMR ($CDCl_3$): Metylen inntil ny karbonyl, 3,0
ppm (t). Tap av $\underline{CH-OH}$ ved 4,7 ppm.

IR ($CHCl_3$): $C=O$, 1680 cm^{-1} ; oksazolin, 1642 cm^{-1} (Intet
30 alkoholbånd).

35



165960

14

Eksempel 11 - 1-[3-(klor-4-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksazolyl)fenyl]-1-oktadekanon

Tittelforbindelsen, smeltepunkt ca. 57-60° ble fremstilt som angitt i eksempel 10, idet man brukte produktet fra eksempel 7 (1,6 mmol) og mangandioksyd (17 mmol) som ble tilsatt i flere porsjoner.

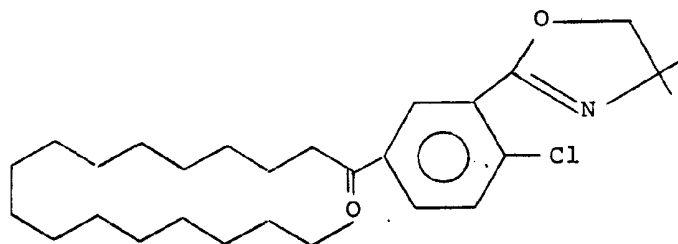
Analyse beregnet for C₂₉H₄₆ClNO₂ (476,14):

C, 73,14; H, 9,74; N, 2,94; Cl, 7,45

Funnet: C, 73,41; H, 9,79; N, 2,97; Cl, 7,21.

NMR (CDCl₃): Metylen inntil ny karbonyl, 2,9 ppm (t)

IR (CHCl₃): C=O, 1690 cm⁻¹; oksazolin, 1650 cm⁻¹



20

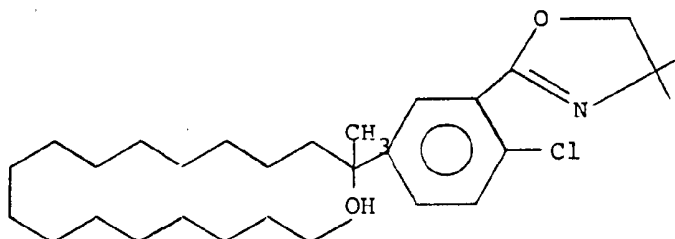
Eksempel 12 - 1-[4-klor-3-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksazolyl)fenyl]-1-oktadekanon

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 10, idet man brukte produktet fra eksempel 8 (1,15 mmol) og mangandioksyd (5,8 mmol) som ble tilsatt i flere porsjoner.

Analyse beregnet for C₂₉H₄₆ClNO₂ (476,14):

C, 73,15; H, 9,74; N, 2,94; Cl, 7,45.

Funnet: C, 73,28; H, 9,71; N, 3,21; Cl, 7,37.

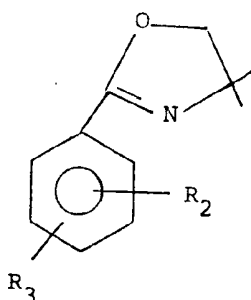


P a t e n t k r a v

1. Dimetyloksazolforbindelser, karakteriseret ved formelen:

5

10



(II)

hvor:

15 R₂ er halogen;

R₃ er

20

- a) -C(O)R₄;
- b) -CH(OH)R₄;
- c) -CH₂R₄; eller
- d) -CH=CHR₄;

25

og R₄ er en alkylgruppe med 13-25 karbonatomer inklusive, og farmakologisk akseptable baseaddisjonssalter derav.

30

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er 1- ζ -4-klor-3-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksazolyl)fenyl-1-oktadekanol.

35

3. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er 1- ζ -4-klor-3-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksazolyl)fenyl-1-oktadekanon.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er 1- ζ -3-klor-4-(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksazolyl)fenyl-1-oktadekanol.

165960

16

5. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den er 1- $\bar{3}$ -klor-3(4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-oksa-
zoly1) feny1 $\bar{7}$ -1-oktadekanon.

5 6. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den er 1-metyl-1- $\bar{4}$ $\bar{4}$ -klor-3-(4,5-dihydro-4,4-
dimetyl-2-oksazoly1) feny1 $\bar{7}$ oktadekanol.

10

15

20

25

30

35