



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

211399
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 H 15/04

(22) Přihlášeno 10 05 79

(21) [PV 3205-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 05 78
(CI-1826) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 07 84

(72)
Autor vynálezu

VIDRA ILDIKÓ, INSTITÓRIS LÁSZLÓ dr., ECKHARDT SÁNDOR dr.,
LAPIS KÁROLY dr., JENEY ANDRÁS dr. a KOPPER LÁSZLÓ dr.,
BUDAPEŠT (MLR)

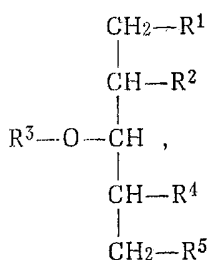
(73)
Majitel patentu

CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů xylitu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů xylitů obecného vzorce I,



(I)

kde

R¹ a R⁵ zastupují stejné substituenty a znamenají atom halogenu, tosyloxyskupinu nebo mesyloxyskupinu, v kterémžto případě značí

R² a R⁴ hydroxyl, nebo

R¹ a R², jakož i R⁴ a R⁵ společně tvoří kyslíkový můstek,

R³ nezávisle na významu R¹, R², R⁴ a R⁵ značí atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, benzoylovou nebo fenybenzoylovou skupinu.

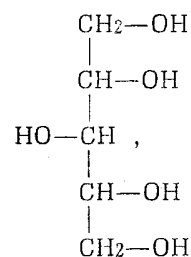
Sloučeniny obecného vzorce I jsou cytostaticky účinné látky.

Je známo, že některé sloučeniny, obsahu-

2

jící cukrové alkoholy se 4, popřípadě 6 atomy uhlíku, mají cytostatické vlastnosti [Necplasma, 17, 15 (1970)]. Tyto sloučeniny jsou α,ω-dihalogenovými nebo dimesyloxyderiváty tetritů nebo hexitů nebo jejich diepoxyderiváty. Uvedené sloučeniny mají stejnou charakteristickou vlastnost, že jejich hydroxylové skupiny jsou volné, tedy nejsou blokovány acetalovými skupinami [Arzneimittelforschung (Drug. Res.) 14, 668-670 (1964) a Tetrahedron Letters, 20, 716, (1961)].

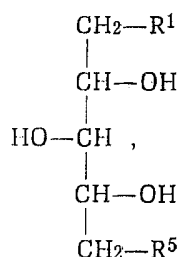
Bylo zjištěno, že nové cytostaticky účinné sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu vyrábět tím způsobem, že se xylit vzorce II,



(II)

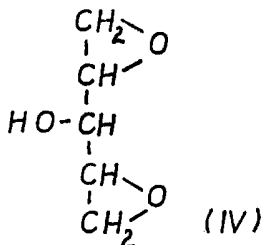
popřípadě v přítomnosti činidel vážících kyseliny, nejdříve acyluje acylačním činidlem

obecného vzorce R^5-R^7 , kde R^5 znamená mesyl nebo tosyl a v tom případě R^7 značí atom halogenu, nebo R^5 znamená atom halogenu a v tom případě R^7 značí atom vodíku, a na získané sloučeniny obecného vzorce III,

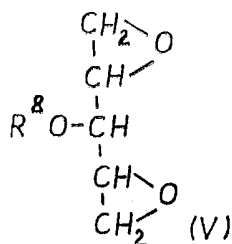


(III)

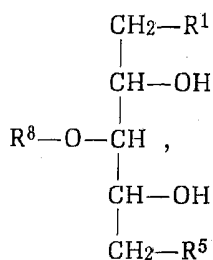
kde R^1 a R^5 mají shora uvedený význam, se popřípadě působí bazickým činidlem vážícím kyseliny a získaný dianhydroxylyt obecného vzorce IV



se v přítomnosti činidel vážících kyseliny popřípadě acyluje acylačním činidlem obecného vzorce R^8-X nebo $(R^8)_2\text{O}$, kde R^8 znamená alkanoylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, benzoylovou nebo fenylobenzoylovou skupinu a X atom halogenu, a získaný 3-acylový derivát obecného vzorce V,



kde R^8 má shora uvedený význam, se popřípadě uvede v reakci v přítomnosti činidel vážících kyseliny a acylačními činidly obecného vzorce R^5-R^7 , kde R^5 a R^7 mají shora uvedený význam, a tak se získají sloučeniny obecného vzorce VI,



(VI)

kde R^1 , R^5 a R^8 mají shora uvedený význam, nebo se popřípadě získaný dianhydroxylyt vzorce IV uvede v reakci, popřípadě v přítomnosti činidel vážících kyseliny, s acylačními činidly obecného vzorce R^5-R^7 , kde R^5 a R^7 mají shora uvedený význam, a tak se získají sloučeniny obecného vzorce III.

Sloučeniny charakterizované obecnými vzorci III, IV, V a VI spadají všechny pod sloučeniny obecného vzorce I a tvoří jejich speciální skupinu.

Xylity vzorce II se mohou uvádět v reakci s acylačními činidly obecného vzorce R^5-R^7 několika postupy. V případě, že se jako acylačního činidla použije halogenvodíkové kyseliny, může se xylit zahřívat popřípadě pod tlakem s koncentrovaným roztokem halogenvodíkové kyseliny. Použije-li se jako acylačního činidla obecného vzorce R^5-R^7 mesyl- nebo tosylhalogenidů, pak se musí halogenvodíková kyselina, vznikající během reakce, vázat činidlem vážícím kyselinu. Jako činidla vážící kyseliny přicházejí v úvahu obvyklá činidla používaná v organické chemii. Jako příklad činidel vážících kyseliny se uvádějí terciární aminy, například pyridin, pikoliny, trialkylaminy nebo uhličitany, popřípadě kyselé uhličitany alkalických kovů nebo alkalických zemin nebo fosforečnany. Výhodně se používají taková činidla vážící kyseliny, jejichž sůl vzniklá během reakce se dá z reakční směsi snadno odstranit.

Sloučeniny obecného vzorce III, získané v prvním stupni, jsou samotné použitelné jako cytostatické prostředky a lze je podle vynálezu převést na jiné deriváty xylitu. V případě, že se na získané sloučeniny obecného vzorce III působí bazickým činidlem vážícím kyseliny, vznikne dianhydroxylyt vzorce IV. Při této reakci přichází v úvahu jako činidlo vážící kyseliny každá silná organická nebo anorganická báze. Jako organických bází lze použít například alkoholátů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin nebo organických dusíkatých bází a jako anorganických bází lze použít hydroxidů alkalických kovů nebo alkalických zemin, popřípadě jejich uhličitany nebo kyselé uhličitany. Reakci lze provádět též pomocí iontoměníčů v hydroxylové formě.

Dianhydroxylyty vzorce IV, vyrobené shora uvedenou reakcí, lze dále zreagovat dvěma postupy. Podle jedné varianty se reakce vedoucí ke sloučenině vzorce obrátí tím způsobem, že se dianhydroxylyt vzorce IV uvede v reakci s acylačním činidlem — výhodně jiným než použitým v prvním stupni — obecného vzorce R^5-R^7 za reakčních podmínek uvedených u prvního stupně. V případě, že se jako acylačního činidla použije halogenvodíku, může se reakce provádět za mírnějších podmínek tím způsobem, že se dianhydroxylyt vzorce IV rozpustí v koncentrovaném roztoku soli halogenvodíkové kyseliny a alkalického kovu, načež se za stálého míchání přidává roztok silné kyseliny, například

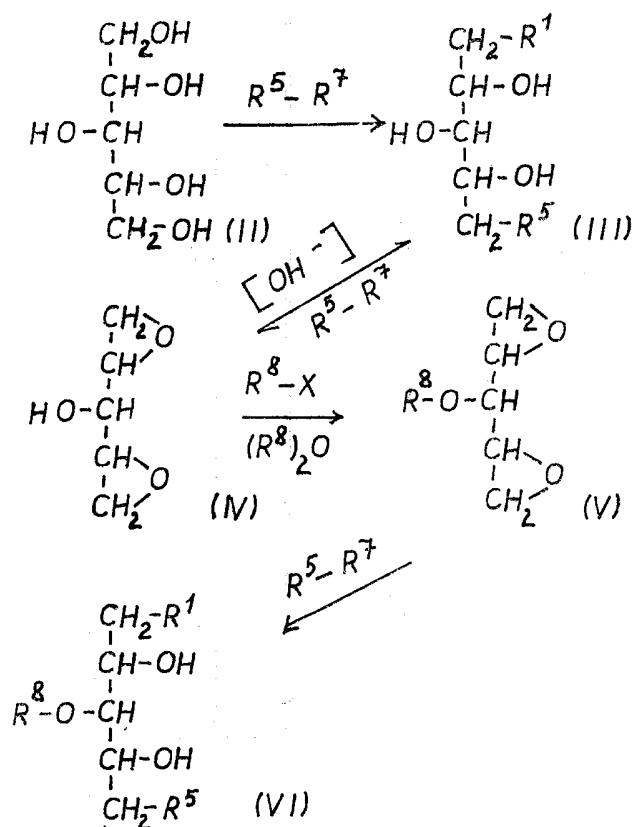
kyseliny sírové nebo chloristé, takovou rychlostí, aby se hodnota pH reakční směsi udržovala téměř neutrální ($\text{pH} = 6,5-7$). Výsledkem reakce je sloučenina stejného obecného vzorce jako produkt prvního stupně, tedy obecného vzorce III, kterou podle prvního reakčního stupně nelze připravit s dobrým výtěžkem.

Druhá metoda další reakce anhydroxylitu vzorce IV spočívá v reakci dianhydroxylitu v přítomnosti činidla vážícího kyseliny s acylačním činidlem obecného vzorce R^8-X nebo $(\text{R}^8)_2\text{O}$, kde R^8 má shora uvedený význam a X značí atom halogenu. Jako produkt reakce vznikne 3-acylderivát obecného vzorce V, kde R^8 má shora uvedený význam. Jako prostředky vážící kyseliny lze použít činidla používaná obvykle v organické chemii. Při použití anhydridu kyseliny octové

jako acylačního činidla lze však k vázání vznikající kyseliny použít též octanu alkalického kovu. Činidlo vážící kyseliny má za účel vázat kyselinu vznikající během reakce a tím posunout rovnováhu reakce ve směru acylovaného produktu; není tedy kritické, jakého činidla vážícího kyseliny se použije.

Při převádění dianhydroxylitu vzorce IV sloučeniny obecného vzorce III za uvedených podmínek se mohou získané 3-acylderiváty obecného vzorce V acylovat acylačními činidly obecného vzorce R^5-R^7 , přičemž se získají sloučeniny obecného vzorce VI. Zde používaná činidla vážící kyseliny jsou, jak shora uvedeno.

Následující schéma znázorňuje reakce, jimiž se vyrábějí různé typy sloučenin obecného vzorce I z xylitu vzorce II.



V definici R^1 a R^5 může halogen znamenat libovolný halogen a znamená zejména chlor, brom nebo jod, výhodně brom. Halogen ve významu X je zejména chlor.

Pod tosyloxy a mesyloxyskupinou se rozumí případně methylsulfonyloxyskupina.

Výhodnými skupinami ve významu R^3 jsou γ -fenylbutyrylová, benzoylová a p -fenylbenzoylová skupina.

Farmakologický účinek sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se dokládá na příkladu 3-(p -fenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydroxylitu a 1,2,4,5-dianhydroxylitu.

a) Ascitní tumor NK/Ly u myši

Myším bylo transplantováno 10^7 buněk a první den byly ošetřeny dávkou 600 mg/kg, 300 mg/kg a 150 mg/kg intraperitoneálně 3-(p -fenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydroxylitu. Neošetřená zvířata pošla 17. až 23. den po transplantaci. U ošetřených zvířat zůstalo naproti tomu na živu ještě 70, 60, popřípadě 30 % zvířat (pořadí souhlasí s pořadím dávek).

Po ošetření zvířat 3. den po transplantaci dávkou 700, popř. 500 mg/kg intraperitoneálně zůstalo 40. den po transplantaci naživu 100, popřípadě 60 % zvířat.

b) Leukemie L 1210 u myši

Myším z kmene DBA/2 bylo transplantováno 10^5 buněk. Zvířata byla 1., 4. a 7. den po transplantaci ošetřena dávkou 200, popřípadě 400 mg/kg intraperitoneálně 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydroxylytu. Neošetřená zvířata pošla mezi 9. a 11. dnem po transplantaci. Ošetřená zvířata naproti tomu zahynula teprve 13. dne.

c) Tumor S 180 u myši

Myším z kmene CFP byl transplantován subkutánně tumor, 1., 4. a 10. den po transplantaci byla zvířata ošetřena intraperitoneálně dávkou 400, popřípadě 500 mg/kg 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydroxylytu. Průměrná doba přežití zvířat neošetřených činila 23 dnů, ošetřených zvířat naproti tomu 33 dní.

d) Yoshidův sarkom u krys

Krysám z kmene CFY byl transplantován testovací tumor v množství 7×10^7 buněk subkutánně. Zvířata byla ošetřena 5., 8. a 12. den po transplantaci dávkou 200 mg/kg intraperitoneálně 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydroxylytu. Ve srovnání s kontrolou byla velikost nádoru o 55 % menší. 50 % kontrolních zvířat zahynulo 20. dne po transplantaci, kdy bylo ještě 80 % ošetřených zvířat naživu. 20 % ošetřených zvířat zůstalo ještě naživu 25. den po uhynutí kontrolních zvířat.

e) Ascitní tumor NK/Ly u myši

Pokus byl proveden, jak uvedeno pod a), s tím rozdílem, že zkušební sloučeninou byl 1,2,4,5-dianhydroxylyt, podaný v dávce 20 mg/kg. 60 % zkušebních zvířat zůstalo ještě 60. den po transplantaci.

f) Zkoušky toxicity

Intraperitoneální dávka LD_{50} u myši byla v případě 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2,4,5-dianhydroxylytu 1000 mg/kg, v případě 1,2,4,5-dianhydroxylytu 200 mg/kg. LD_{10} posléze uvedené sloučeniny je 160 mg/kg.

Jak vyplývá z údajů pokusů na zvířatech, mají nové sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu cenné cytostatické vlastnosti a lze je použít jako účinné látky v cytostatických farmaceutických preparátech. Preparáty obsahují kromě účinné látky nebo účinných látek nastavovadla, zředovadla, stabilizátory, prostředky zlepšující chuť a/nebo pomocné recepturní látky. Farmaceutické preparáty, například tablety, lze však tabletovat též bez přísad.

Při výrobě farmaceutických preparátů se používají výhodně netoxické, tuhé, kapalné, polotuhé nebo tlakem zkapalněné plynné přísady. Účinné látky se pomocí nosičů zpra-

covávají na tablety, dražé, granuláty, prášky, kapsle, masti, krémy, roztoky, spraye. Roztoky zahrnují různé preparáty k injekci, infúzi, perorálnímu nebo topikálnímu podávání. Účinné látky obecného vzorce I se mohou zpracovat též ve formě krystalových ampulí. Podle potřeby — zejména u injekčních a infúzních preparátů — se k podávajícímu roztoku přidávají přísady ovlivňující osmotický tlak, popřípadě stabilizátory. K tomu účelu se používají různé pufrы a chlořid sodný.

Účinné látky podle vynálezu se podávají po 1 až 10 dnech v dávce 1 až 30 mg/kg/den výhodně v jednotlivých dávkách, přičemž dávka závisí na závažnosti léčené nemoci a na individuální snášenlivosti pacienta.

Ošetření lze provádět farmaceutickými preparáty, obsahujícími účinnou látku podle vynálezu, ošetření však lze provádět v kombinaci s několika účinnými látkami a tím vytvořit moderní systém léčení.

Další podrobnosti vynálezu objasňují následující příklady, bez omezení vynálezu na tyto příklady.

Příklad 1

1,0 g xylitu se rozpustí ve 2000 ml 65–75% koncentrované kyseliny bromovodíkové a roztok se nasytí při 0 °C plynným bromovodíkem a udržuje v uzavřeném zařízení 4 hodiny při 85 °C. Po ochlazení se k reakční směsi přidá za míchání kyselý uhličitán sodný až k dosažení hodnoty pH 6, načež se krystalická sraženina odfiltruje a překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 1390 g 1,5-dibromo-1,5-didesoxyxylitu. Bod tání: 104–106 °Celsia; výtěžek: 76,5 %, R_f 0,85 (směs 62 : 62 : 30 : 23 : 20 benzenu : methanolu : n-amylalkoholu : vodě : isopropanolu).

Příklad 2

1600 ml iontoměničů v hydroxylové formě — polystyrenové pryskyřice se silně bazickými aminoskupinami —, 222,4 g 1,5-dibromo-1,5-didesoxyxylitu a 1600 ml destilované vody se míchá 15 minut. Iontoměničová pryskyřice se odstraní filtrací a promyje destilovanou vodou. Vodné roztoky se zahustí za sníženého tlaku na 1 litr a zbytek se přidá za míchání k suspenzi z 20 litrů etylacetátu a 2 kg uhličitanu sodného. Z etylacetátové fáze se odstraní voda a směs se odpaří k suchu. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu. Získá se 54 g čistého 1,2,4,5-dianhydroxylytu. Obsah epoxidu v xylitu: 98 — 100 %, R_f = 0,05 (95:5 benzen : ethylacetát).

Příklad 3

2 g 1,2,4,5-dianhydroxylytu se rozpustí ve 2 ml vody a roztok se za chlazení přikape do 12 ml koncentrované kyseliny bromovo-

díkové. Po 10 minutách se přidá k roztoku tolik uhlíčitanu sodného, až se dosáhne hodnoty pH 6, vyloučený surový produkt se zfiltruje a překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 3,5 g 1,5-dibrom-1,5-didesoxyxylitu. Bod tání: 104 — 106 °C.

Příklad 4

2 g 1,2-4,5-dianhydroxylitu se rozpustí ve 2 ml vody a roztok se za chlazení přikape do 15 ml koncentrované kyseliny jodovodíkové. Po 10 minutách se vyloučený surový produkt zfiltruje a překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 3,1 g 1,5-dijodo-1,5-didesoxyxylitu. Bod tání: 115 — 118 °C, $R_f = 0,865$. (Směs rozpouštědel jako nahoře.)

Příklad 5

2 g 1,2-4,5-dianhydroxylitu se rozpustí ve 2 ml vody a roztok se přikape za chlazení do 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 10 minutách se roztok zahustí ve vakuu k suchu. Zbytek se rozpustí v 50 mililitrech ethylacetátu a vytřepe nasyceným vodným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného. Ethylacetátová fáze se vysuší a zahustí ve vakuu. Získá se 1,4 g bezbarvého 1,5-dichlor-1,5-didesoxyxylitu, $R_f = 0,805$. (Směs rozpouštědel jako nahoře.)

Příklad 6

12 g surového 1,2-4,5-dianhydroxylitu (čistota cca. 75 %) se rozpustí ve 250 ml bezvodého benzenu a přidá za míchání 14 ml bezvodého triethylaminu a za míchání během 3 hodin při 45 °C 21,6 g p-fenylbenzoylchloridu, načež se vyloučený produkt odfiltruje a promyje benzenem. Benzenové roztoky se zahustí ve vakuu. Sirupovitý zbytek se chromatografuje směsí benzenu a ethylacetátu na silikagelu. Frakce, obsahující 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydroxylit se odpaří ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se 12,5 g čistého produktu. Bod tání: 86 — 88 °C, $R_f = 0,344$. (Eluční činidlo jako v příkladu 2.)

Příklad 7

1,16 g 1,2-4,5-dianhydroxylitu se rozpustí v 25 ml bezvodého benzenu a k roztoku se přikape za míchání 1,4 ml bezvodého triethylaminu při 45 °C a 1,82 g γ -fenylbutyrylchloridu ve 3 ml bezvodého benzenu. Směs se míchá 30 minut a vyloučený produkt se odfiltruje, a promyje benzenem. Spojené benzenové roztoky se zahustí ve vakuu. Sirupovitý zbytek se chromatografuje směsí benzenu a ethylacetátu na silikagelu. Frakce, obsahující 3-(γ -fenylbutyryl)-1,2,4,5-dian-

hydroxylit, se odpaří k suchu. Získá se 1,4 g bezbarvého oleje. $R_f = 0,30$ eluovadlo stejné jako v příkladu 2).

Příklad 8

1,16 g 1,2-4,5-dianhydroxylitu se rozpustí ve 25 ml bezvodého benzenu a k roztoku se přidá 1,4 g bezvodého triethylaminu k roztoku. Při 45 °C se přikape roztok 0,71 g bezvodého acetylchloridu ve 3 ml bezvodého benzenu během jedné hodiny. Roztok se míchá 30 minut při 45 °C a směs se dále zpracuje podle příkladu 7. Produkt se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 0,88 g 3-acetyl-1,2-4,5-dianhydroxylitu. Bod tání: 36 — 38° Celsia. $R_f = 0,25$. (Eluovadlo stejné jako v příkladu 2.)

Příklad 9

0,5 g 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydroxylitu se rozpustí v 1 ml acetonu a roztok se ochladí na 0 °C. Roztok se přikape do 5 mililitrů koncentrovaného roztoku kyseliny bromovodíkové, chlazené pod 0 °C. Po 30 minutách se směs zředí 10 ml vody a nechá stát při 0 °C 8 až 12 hodin. Reakční směs se zfiltruje a krystalická sraženina se promyje do neutrální reakce a produkt se překrystaluje z benzenu. Získá se 0,3 g 3-(p-fenylbenzoyl)-1,5-dibromo-1,5-didesoxyxylitu. Bod tání: 122 — 125 °C. $R_f = 0,32$. (Eluovadlo stejné jako v příkladu 2.)

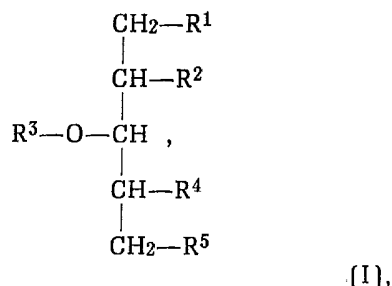
Příklad 10

3 g 1,2-4,5-dianhydroxylitu se rozpustí v 75 ml bezvodého benzenu. Přikape se 4,2 ml bezvodého triethylaminu a při 45 °C roztok 3 ml benzoylchloridu v 5 ml bezvodého benzenu. Směs se míchá 30 minut při 45 °C. Směs se zpracuje dále podle příkladu 8, k překrystalování se použije směs hexanu a ethylacetátu. Získá se 3-benzoyl-1,2-4,5-dianhydroxylitu s výtěžkem 2,8 g. Bod tání: 39 až 40 °C. $R_f = 0,28$ (eluovadlo stejné jako v příkladu 2).

Pokusy v chromatografii v tenké vrstvě byly provedeny v každém případě na hotových silikagelových destičkách v každém případě na hotových silikagelových destičkách velikosti 20 × 20 cm. 1,2-4,5-Dianhydroderiváty byly vyvolány 5% methanolem v roztokem nitrobenzylpyridinu a pak zahřátím a 1,5-dihalogen-1,5-didesoxyderiváty byly vyvolány tím způsobem, že se destičky postříkané roztokem nitrobenzylpyridinu po zahřátí ještě postříkaly 50% methanolem v roztokem triethylaminu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů xylitu obecného vzorce I,



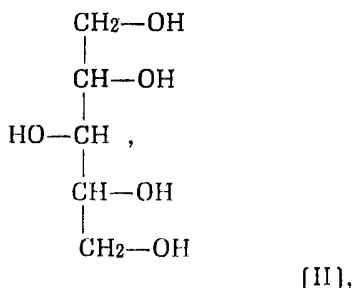
kde

R^1 a R^5 zastupují stejné substituenty a znamenají atom halogenu, tosyloxyskupinu nebo mesyloxyskupinu, v kterémžto případě značí

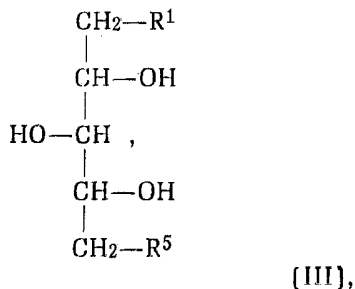
R^2 a R^4 hydroxyl, nebo

R^1 a R^2 , jakož i R^4 a R^5 společně tvoří kyslíkový můstek,

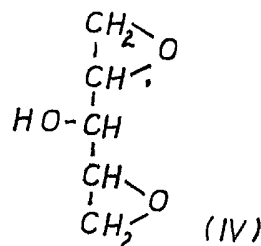
R^3 nezávisle na významu R^1 , R^2 , R^4 a R^5 značí atom vodíku, alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, benzoylovou nebo fenylobenzoylovou skupinu, vyznačený tím, že se xylit vzorce II,



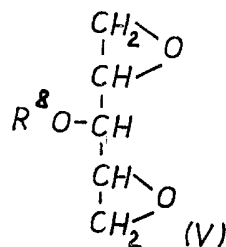
popřípadě v přítomnosti činidel vážících kyseliny, nejdříve acyluje acylačním činidlem obecného vzorce R^5-R^7 , kde R^5 znamená mesyl nebo tosyl a v tom případě R^7 značí atom halogenu, nebo R^5 znamená atom halogenu a v tom případě R^7 značí atom vodíku, a na získané sloučeniny obecného vzorce III,



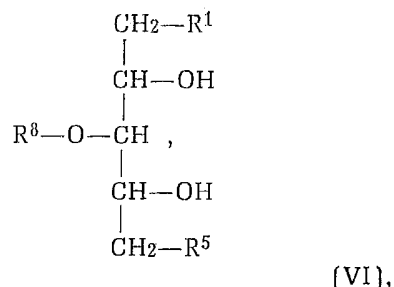
kde R^1 a R^5 mají shora uvedený význam, se popřípadě působí bazickým činidlem vážícím kyseliny a získaný dianhydroxylit obecného vzorce IV



se v přítomnosti činidel vážících kyseliny popřípadě acyluje acylačním činidlem obecného vzorce R^8-X nebo $(\text{R}^8)_2\text{O}$, kde R^8 znamená alkanoylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, benzoylovou nebo fenylobenzoylovou skupinu a X značí atom halogenu, a získaný 3-acylový derivát obecného vzorce V,



kde R^8 má shora uvedený význam, se popřípadě uvede v reakci v přítomnosti činidel vážících kyseliny s acylačními činidly obecného vzorce R^5-R^7 , kde R^5 a R^7 mají shora uvedený význam, a tak se získají sloučeniny obecného vzorce VI,



kde R^1 , R^5 a R^8 mají shora uvedený význam, nebo se popřípadě získaný dianhydroxylit obecného vzorce IV uvede v reakci, popřípadě v přítomnosti činidel vážících kyseliny, s acylačními činidly obecného vzorce R^5-R^7 , kde R^5 a R^7 mají shora uvedený význam, a tak se získají sloučeniny obecného vzorce III.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se xylit vzorce II uvede v reakci s halogenvodíkovými kyselinami.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se reakce provádí ve vodném koncentrovaném roztoku halogenvodíkové kyseliny za ohřevu, zejména při teplotě 85 °C.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 vyznačený

tím, že se pro výrobu 1,2-4,5-dianhydroxylytu, působí na sloučeniny obecného vzorce III, kde R^5 má shora uvedený význam, bazickým činidlem vážícím kyseliny.

5. Způsob podle bodu 4 vyznačený tím, že se na sloučeniny obecného vzorce III, kde R^5 má shora uvedený význam, působí iontoměniči v hydroxylové formě.

6. Způsob podle bodů 2 až 5 vyznačený tím, že se pro výrobu 1,5-dibromo-1,5-didesoxylytu, 1,5-dijodo-1,5-didesoxylytu a 1,5-dichloro-1,5-desoxylytu uvádí 1,2-4,5-dianhydroxylyt obecného vzorce IV v reakci s vodným roztokem kyseliny bromovodíkové nebo kyseliny jodovodíkové nebo kyseliny chlorovodíkové.

7. Způsob podle bodů 2 až 6, vyznačený tím, že se pro výrobu 3-acylderivátů obecného vzorce V uvede 1,2-4,5-dianhydroxylyt obecného vzorce IV v přítomnosti činidel vážících kyseliny v reakci s acylačními činidly obecného vzorce R^8-X nebo $(R^8)_2O$, kde R^8 a X mají shora uvedený význam.

8. Způsob podle bodu 7 vyznačený tím, že se reakce provádí v přítomnosti trialkylaminů, zejména nižších trialkylaminů, jako činidel vážících kyseliny.

9. Způsob podle bodů 7 nebo 8 vyznačený tím, že se pro výrobu 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydroxylytu, 3-(γ -fenylbutyryl)-

-1,2-4,5-dianhydroxylytu nebo 3-acetyl-1,2-4,5-dianhydroxylytu uvede 1,2-4,5-dianhydroxylyt obecného vzorce IV v přítomnosti činidla vážícího kyseliny v reakci s p-fenylbenzoylchloridem, 5-fenylbutyrylchloridem nebo acetylchloridem.

10. Způsob podle bodů 2 až 9, vyznačený tím, že se pro výrobu sloučenin obecného vzorce VI, kde R^6 a R^5 mají shora uvedený význam, uvede 3-acylový derivát obecného vzorce V, kde R^6 má shora uvedený význam, popřípadě v přítomnosti činidla vážícího kyseliny, v reakci s acylačním činidlem obecného vzorce R^5-R^7 , kde R^5 a R^7 mají shora uvedený význam.

11. Způsob podle bodu 10 vyznačený tím, že se pro výrobu 3-(p-fenylbenzoyl)-1,5-dibromo-1,5-didesoxylytu, získaný 3-(p-fenylbenzoyl)-1,2-4,5-dianhydroxylyt uvede v reakci s kyselinou bromovodíkovou.

12. Způsob podle bodů 7 nebo 8, vyznačený tím, že se pro výrobu 3-benzoyl-1,2-4,5-dianhydroxylytu uvede 1,2-4,5-dianhydroxylyt obecného vzorce IV v reakci s benzoylchloridem v přítomnosti činidla vážícího kyseliny.