

# Rákellenes hatású anyagok kutatása a Gyógyszerkutató Intézetben<sup>1</sup>

KUSZMANN JÁNOS

Gyógyszerkutató Intézet, Kft. 1325-Budapest, Pf 82

## Summary

Kuszmán, J.: *The search for anticancer agents at IDR.*

This paper deals with results of the search for anticancer agents achieved at IDR during the period of 1953-1983. This research activity concentrated on the following four topics: 1) biological alkylating agents, 2) nucleoside type antimetabolites, 3) anthracyclin antibiotics and 4) analogs of tamoxifen. Among those the first one was the most successful, resulting in five new cytostatics, which were marketed under the tradename Degranol [1,6-bis-(2-chloroethylamino)-1,6-dideoxy-D-mannitol], Mannogranol [1,6-dibromo-1,6-dideoxy-D-mannitol], Myelobromol [1,6-dibromo-1,6-dideoxy-galactitol], Zytostop [1,2,5,6-tetra-O-methanesulfonyl-D-mannitol] and Lycurim [1,4-bis-(mesyloxiethylamino)-1,4-dideoxy-erythritol].

## Összefoglalás

A dolgozatban a Gyógyszerkutató Intézetben 1953-1983 között folytatott rákellenes hatású anyagok kutatásának fontosabb területei kerültek bemutatásra, beleértve a hatás és szerkezet közötti összefüggések felderítése területén elért eredményeket.

A rákellenes hatású anyagok kutatása a Gyógyszerkutató Intézet egyik kiemelkedő témája volt, amely több mint 3 évtizedig tartott. Ennek az volt az oka, hogy a rosszindulatú betegségek családjába igen sokféle betegség tartozik és ezek erősen eltérő tulajdonságai miatt annak valószínűsége, hogy sikerül egy anyagot találni, mely mindannyiukra egyformán hat, igen elenyésző volt. A gyógyítás sikerét fokozni lehetett a kombinált-kemoterápiás kezelések bevezetésével, amikor is többféle, hatásmódjukban eltérő gyógyszert adagoltak egyidejűleg. Ez adott állandó aktualitást a rákellenes hatású vegyületek kutatásának, mivel szükség volt újabb és újabb gyógyszerekre, amelyek a hatásmódjukban eltértek a már bevezetettektől. Ennek megfelelően a rákkutatás mindenkori eredményeit figyelembevéve Intézetünkben a következő típusokba sorolható anyagokkal foglalkoztunk:

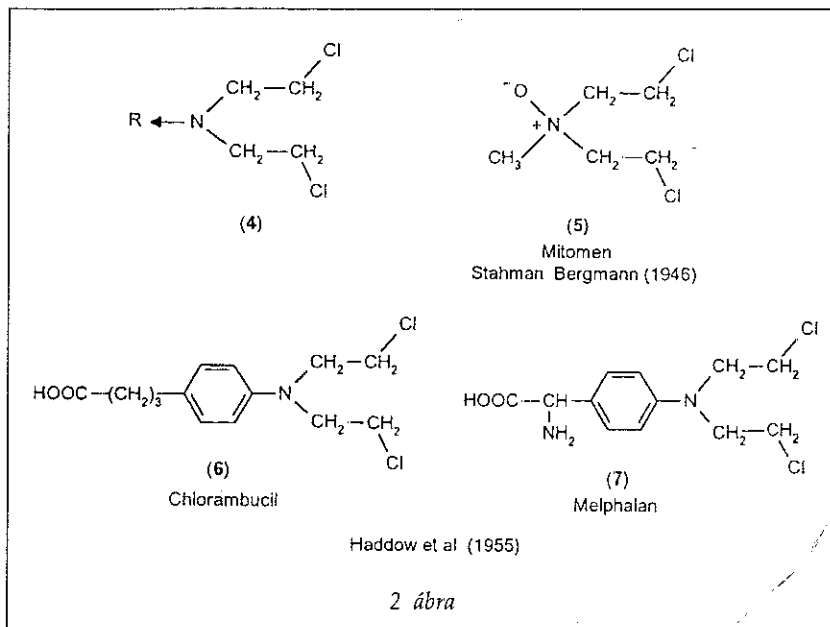
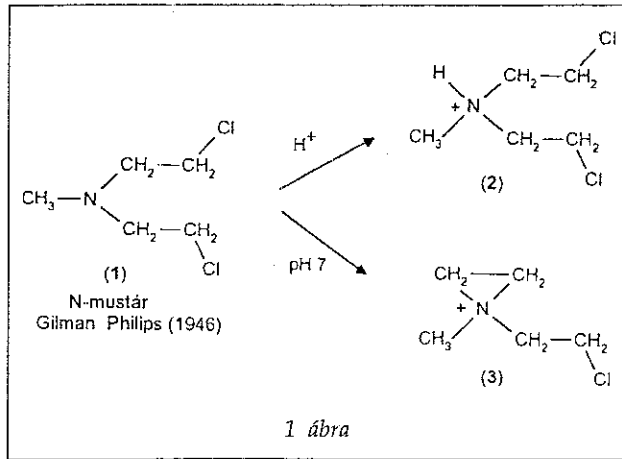
1. Biológiai alkilezőszerek
2. Antimetabolitok (nukleozidok)

3. Antibiotikumok (daunózamin glikozidok)
4. Tamoxifen analógok

## 1. Biológiai alkilezőszerek

Ennek a csoportnak a kutatása a II. világháborúig nyúlik vissza, amikor Gilman és Philips különböző vegyifegyverek hatóanyagainak biológiai hatásmódját vizsgálta. A háború után 1946-ban ismertették eredményeiket [1], amelyek szerint az ún. Nitrogénmustár (1) úgy fejt ki toxikus hatását, hogy gátolja a sejtosztódást. Mivel az köztudomású volt, hogy a rosszindulatú betegségek sejtjei a leggyorsabban osztódók közé tartoznak, a kutatók azt remélték, hogy sikerül olyan nitrogénmustár származékokat előállítani, amelyek szelektíven tudják majd gátolni a nem kívánatos sejtburjánzásokat. A Nitrogénmustár toxicitása egyenes arányban volt reaktivitásával, és utóbbi a nitrogénatom kötetlen elektronpárjának tudható be, mely támadást intézhet a klóratomok által polarizált  $\beta$ -helyzetű szénatomok ellen egy igen reaktív epi-

<sup>1</sup>Elhangzott a GYKI 50-éves évfordulója alkalmából rendezett előadónál.



minium (3) vegyületet eredményezve közbenső terméként. A toxicitás csökkentése céljából ezt a folyamatot lassítani kellett, és ennek egyik módja volt a nitrogén elektrondonor jellegének a csökkentése elektronvonzó szubsztituensek bevezetésével.

Az első származék, amelyben a Nitrogénmustár (1) reaktivitását sikerrel csökkentették a megfelelő N-oxid volt, és ezt a vegyületet Mitomen (5) névvel már 1946-ban alkalmazták is citosztatikumként [2, 3] (2. ábra).

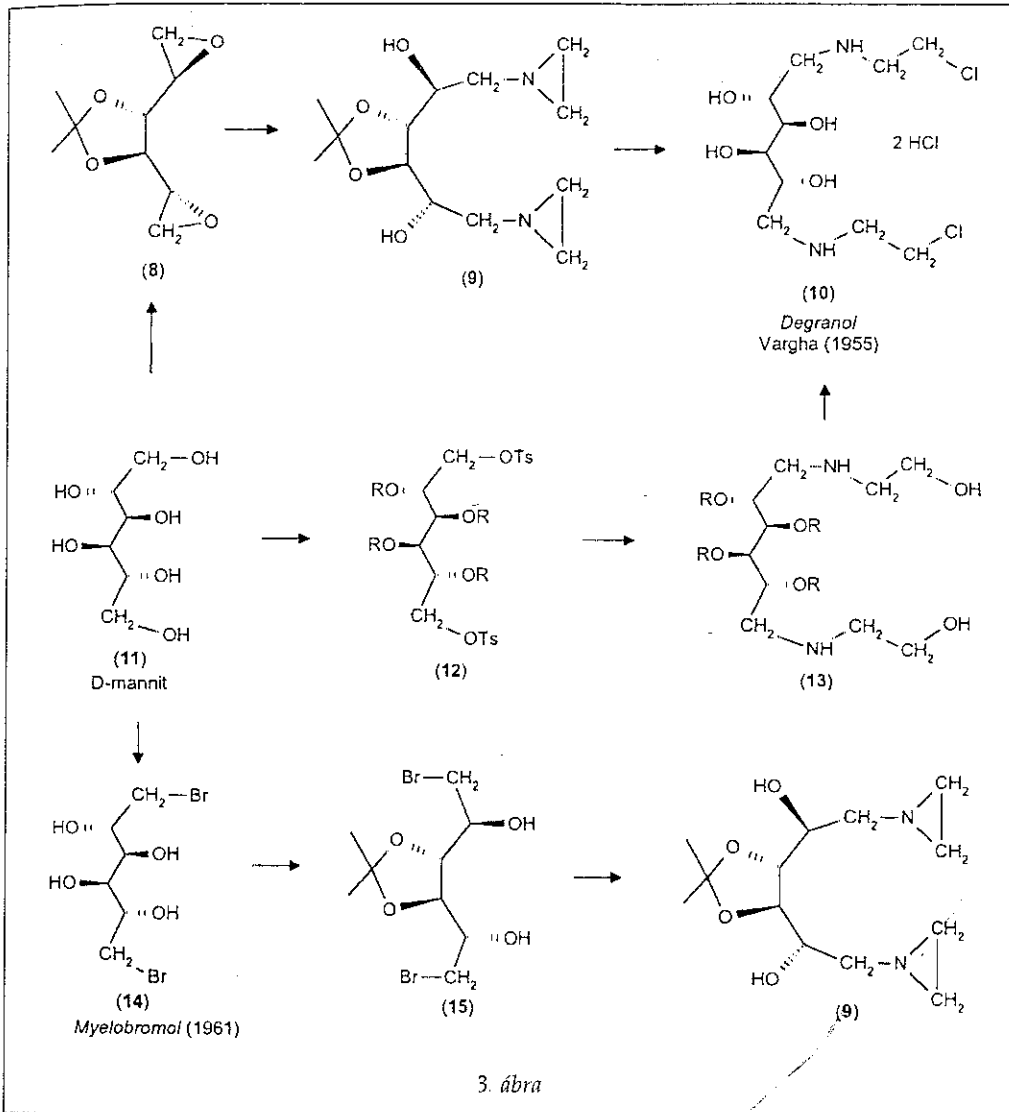
A csökkent toxicitású származékok további kutatását nagy erővel folytatták Londonban a Chester Beatty Cancer Research Institute-ban, ahol Sir Alexander Haddow irányításával aromás szubsztituensek bevezetésével kísérleteztek. Az első sikeres vegyületük, egy fenilbutánsav-amid [4], rossz vízoldhatósága ellenére Chlorambucil (6) néven 1954-ben forgalomba is került rákellenes gyógyszerként. Ezen vegyületek vízoldékonysá-

gának növelése érdekében, a savkomponenst L-fenilalaninra cserélték, és az így előállított aminosav származék később Melphalan (7) néven nagy karriert futott be a rosszindulatú betegségek kemoterápiás kezelésében (2. ábra).

Ugyanebben az évben (1954) Vargha László professzor úr, aki abban az időben a Gyógyszerkutató Intézet osztályvezetője – és mellékesen egy lelkes szénhidrátkémikus volt, elhatározta, hogy hordozómolekulaként a természetes aminosav helyett egy cukorszármazékot használ ugyanerre a célra, mivel feltételezte, hogy a hidroxilcsoportok jelenléte is elegendő lesz a vízoldhatóság biztosításához (3. ábra).

Elsőnek a D-mannitot választotta hordozóként, és ezt a cukoralkoholt (11) a megfelelő ismert diepoxiddá (8) alakította, melynek oxirán gyűrűit etiléniminnel reagáltatva kinyitotta. Amikor az így nyert diaziridin származék (9) O-izopropilidén csoportját sósavval hidrolizálta, egyidejűleg az aziridin gyűrűk is kinyíltak sósav addíció közben és így a megfelelő 1,6-bis(2-klóretilamino) származékhoz (10) jutott [5]. Annak ellenére, hogy ez a vegyület csak „félkarú” nitrogénmustár származék volt, mégis keresztkötéseket tudott létrehozni a két alkilező csoport egyidejű jelenléte révén, ami a biológiai alkilezőszere-

rek egyik jellemzője [6, 7]. Mivel a vegyület a biológiai vizsgálatok során rendkívül kedvező citosztatikus tulajdonságokat mutatott, a Chinoin Degranol néven forgalomba hozta egyes leukémiák kezelésére [8]. A Degranol átütő sikere miatt egy széleskörű kutatási program indult Intézetünkben a hatás-szerkezet összefüggések felderítése érdekében és először a cukor-alapú hordozók szerepét vizsgálták. E célból előbb egy új eljárást dolgoztak ki [9] az ilyen típusú alkilező szerek előállítására, mely abból állt, hogy a cukoralkoholt (11) az 1,6-ditozil származékon (12) keresztül 1,6-bis(2-hidroxietyl) vegyületté (13) alakították, majd utóbbit tionil-kloriddal reagáltatva a védőcsoportok savas hidrolízise után megkapták a megfelelő végterméket (10). Ezen az úton számtalan analógot állítottak elő, amelyek a cukoralkohol váz konfigurációjában különböztek, de az izomerek közül egyértelműen a D-mannit konfigurációjú mutatta



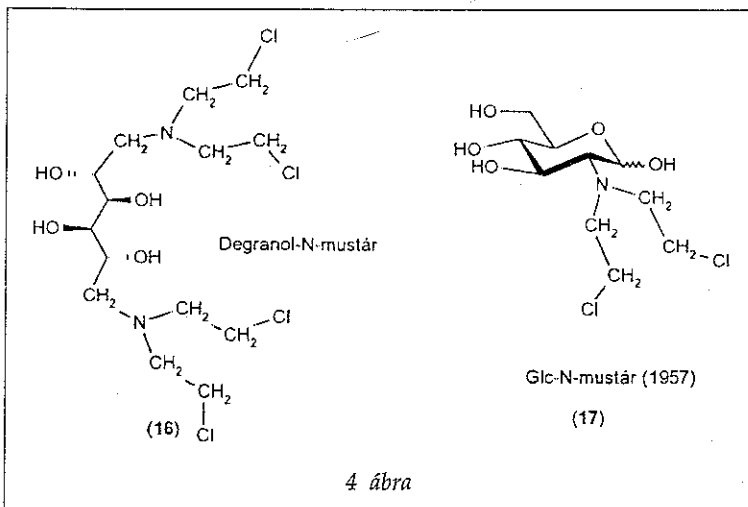
midá (14) alakították, majd annak 3,4-O-izopropilidén származékát (15) reagáltatták etiléniminnel, amikor a már említett addíciós termékhez (9) jutottak. Az intermedierek biológiai vizsgálata során kiderült, hogy az 1,6-dibróm-mannit (14) is rendelkezik erős citosztatikus hatással [10] és ezért a Chinoin *Myelobromol* néven forgalomba is hozta.

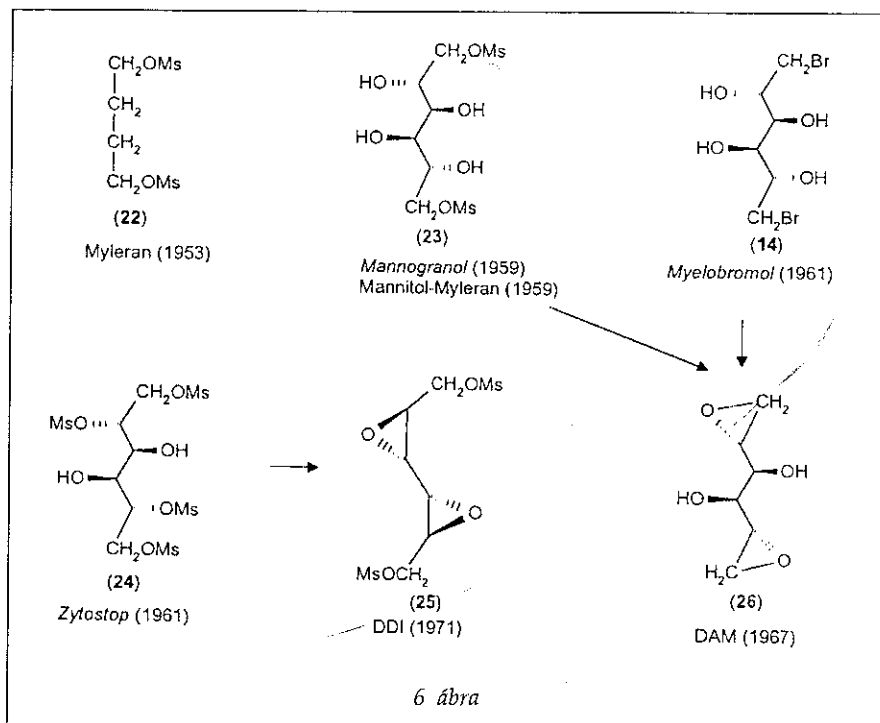
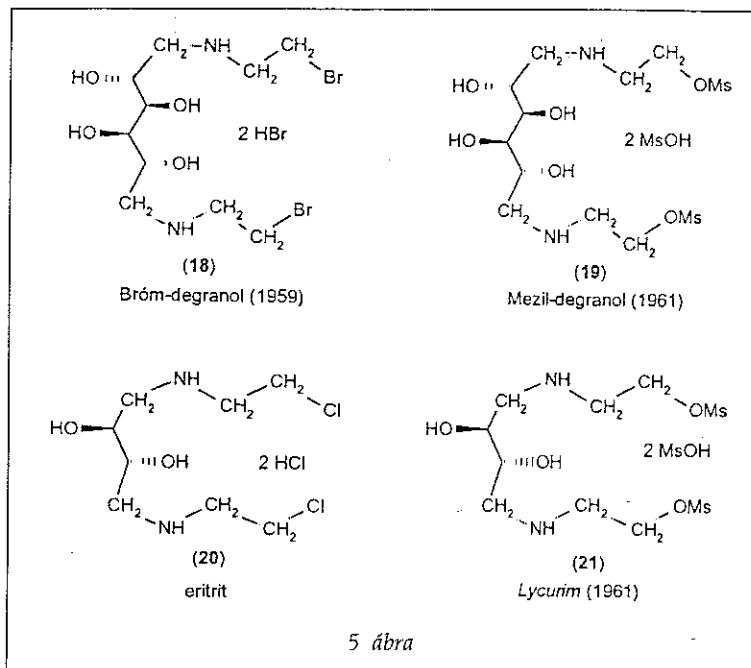
A továbbiakban sor került a „valódi” nitrogénmustár származékok előállítására is, de mind a megfelelő D-mannit származék (16), mind a D-glükózamin N-mustárja igen

a legkedvezőbb hatást. Végül a *Degranol* ipari szintézisét egy harmadik úton oldották meg, nevezetesen a D-mannitot közvetlenül az 1,6-dibro-

toxikusnak bizonyult [11] (4 ábra).

A hordozó-molekula szerepén kívül a továbbiakban az alkilező csoportok szerepét is tanulmányozták. Kiderült, hogy a klóretilamino csoport klóratomja az aktivitás változása nélkül brómra cserélhető (18, Brómdegranol) [12, 13, 14], míg a megfelelő meziloxi vegyület (19) aktivitásprofilja eltért a *Degranol*tól [15] (5 ábra). Amikor a hordozó-molekula szénláncának a hosszát változtatták kiderült, hogy míg annak rövidítése a *Degranol* sorban (20) a hatás gyengülésével járt, a meziloxi származékoknál ellentétes hatást lehetett megfigyelni [16]. Ennek megfelelően az eritrit származékot (21) a Richter Gedeon Gyógyszervegyészeti Gyár *Lycurim* néven új citosztatikumként forgalomba is hozta.





A meziloxi észterek reaktív csoportokként való alkalmazása egyébként eredetileg szintén a Chester Beatty kutatói, nevezetesen Haddow és Timmis nevéhez fűződik [17]. Ők néhány  $\alpha,\omega$ -dimeziloxi alkán származékot állítottak elő és mivel ezek közül a bután származék (22) mutatta a legkedvezőbb aktivitást, ezt Myleran néven 1953-ban rákellenes gyógyszerként forgalomba is hozták (6 ábra). E vegyület egyetlen hátránya rossz vízoldhatósága volt. Amikor ismeretessé vált a cu-

koralkohol hordozók kedvező biológiai hatása, kézenfekvőnek látszott a két vegyületcsoport kombinálása, azaz hidroxilok bevezetésével megnövelni a Myleran vízoldhatóságát. Ezt az ötletet párhuzamosan valósították meg Londonban a Chester Beatty-ben [18] és Budapesten a GYKI-ben [19] az 1,6-di-O-metánszulfonil-D-mannit (23) előállításával. Ezt a vegyületet később Magyarországon a Chinoin Mannogranol néven citosztatikusként forgalomba is hozta (6 ábra).

Mivel a Mannogranol (23) és a korábban említett Myelobromol (14) közel azonos citosztatikus hatással rendelkeztek, kézenfekvőnek látszott az a feltételezés [20], hogy mindkét vegyület egy közös intermedieren, feltehető-

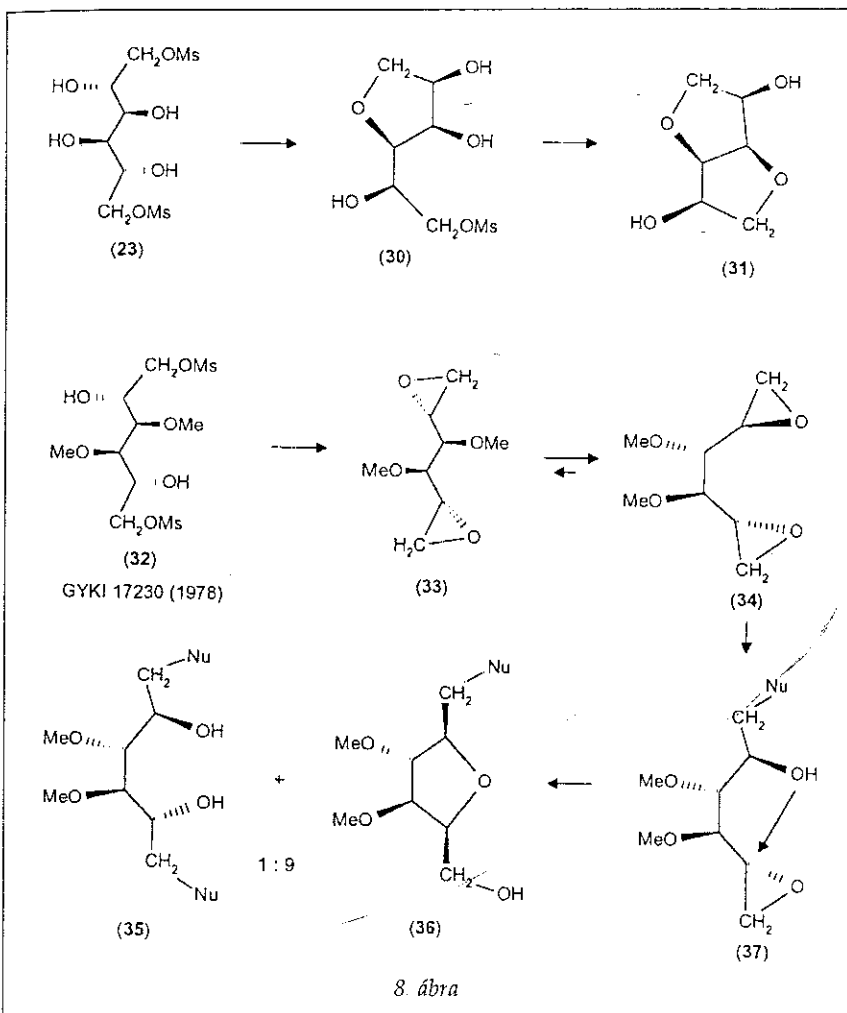
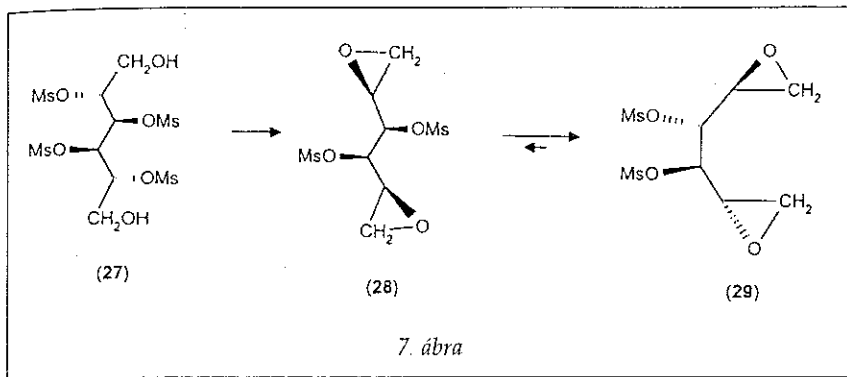
en a diepoxidon (26) keresztül fejt ki hatását (6 ábra).

Ezt a feltételezett metabolitot csak évekkel később sikerült előállítani [21] de annak ellenére, hogy citosztatikus aktivitása mintegy 50-szer erősebb volt mind 23, mind 14 aktivitásánál, toxicitása még ennél is erősebbnek bizonyult [21,22], így terápiás indexe kedvezőtlenebbül alakult és emiatt nem is került forgalomba.

Amikor a Mannogranolban a meziloxi csoportok számát 2-ről 4-re emeltük, és csak a két középső hidroxilcsoport maradt szabadon [23] egy igen aktív vegyülethez jutottunk (24), amelyik erősen gátolta a kísérletes tumorokat anélkül, hogy lényegesen befolyásolta volna a

vércépző rendszert. Ezen kedvező tulajdonságai miatt a vegyületet az EGIS Gyógyszergyár Zytostop néven egyes szolid tumorok kezelésére forgalomba is hozta. Érdeemes megjegyezni, hogy ez a tetraészter bázissal a megfelelő diepoxiddá (25) alakítható, mely a Zytostophoz hasonló aktivitása miatt valószínűleg annak aktív metabolitja (6 ábra).

A továbbiakban a Zytostop olyan izomerjét (27) állítottuk elő, amelyben a négy mezilészter a kö-

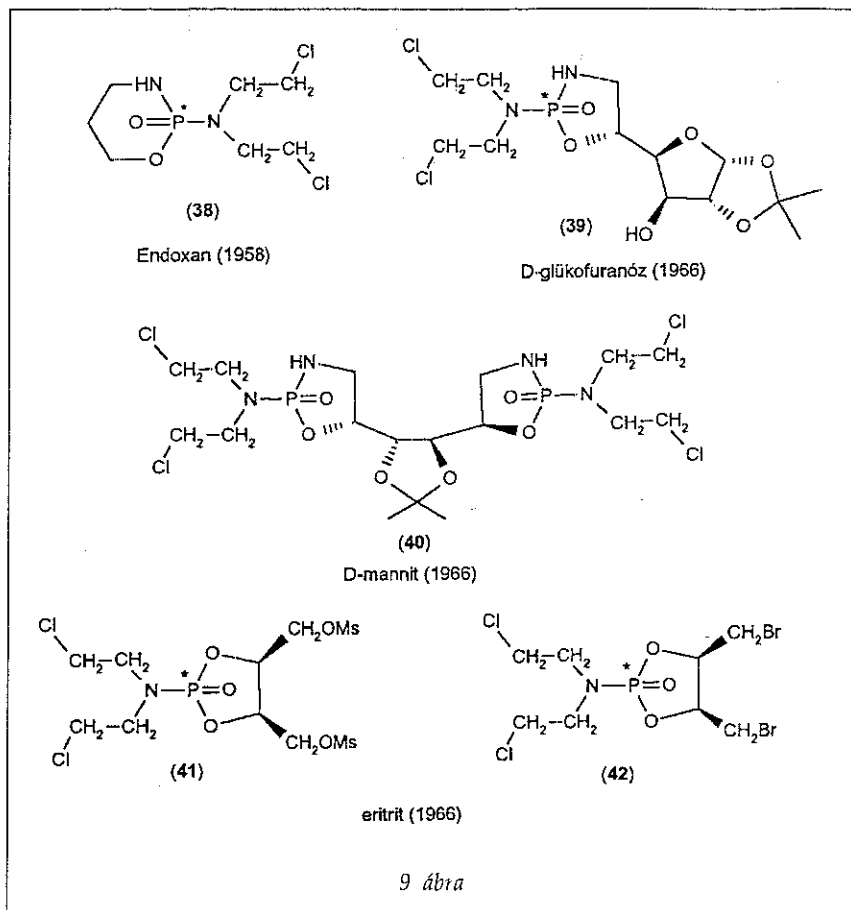


(29) (7 ábra) és ennek a további reakciók szempontjából döntő szerepe van, amire később a 3,4-di-O-metil származékok (32) tárgyalásánál még részletesebben kitérek.

A Mannogranol (23) egyetlen hátránya korlátozott stabilitása volt, mivel szobahőmérsékleten lassan metánszulfonsav kilépése mellett a megfelelő mono (30) illetve dianhidro vegyület (31) képződése közben bomlott. Utóbbi két vegyület *in vivo* is keletkezett, de mindkettő inaktív metabolitnak bizonyult. Arra gondoltunk, hogy ezt a bomlási folyamatot a 3,4-helyzetű szabad hidroxiloknak bázisokkal szemben ellenálló csoportokkal való védésével esetleg gátolni lehet és ezért 1978-ban [25] előállítottuk a megfelelő 3,4-di-O-metil származékot (32) (GYKI-17230) (8 ábra). Várakozásunknak megfelelően ez sokkal stabilabb vegyületnek bizonyult és citosztatikus hatása felülmúlta az Intézetünkben addig előállított és forgalomba került összes rákellenes hatású készítményét. A vegyület végül anyagi fedezet hiánya miatt mégsem kerülhetett klinikai kipróbálásra, mivel addigra az összes magyar gyógyszergyár rendelkezett saját készítménnyel és úgy ítélték meg, hogy a gyógyszerpiac már telítve van biológiai alkilezőszerekkel.

zépső szénatomokon foglalt helyet, és a két primer hidroxil maradt szabadon. Mind ez a vegyület, mind a belőle bázissal előállított diepoxid (28) azonban teljesen hatástalannak bizonyult [23], ami azért volt érthetetlen, mivel ezek a vegyületek csak a reaktív csoportok sorrendjében különböztek az előbb említett analógoktól (24, 25). Végül az eltérő viselkedést a vegyületek eltérő konformációjával lehetett magyarázni, mivel pl. az utóbbi diepoxid (28) oldatban egy ún. „sarló” konformációt vesz fel

A dimezil-dimetil-mannit (32) vizsgálata során derült fény az oldatban felvett konformáció szerepére, mivel a belőle bázis hatására képződő diepoxid (33) teljesen hatástalannak bizonyult. Amikor utóbbi reakcióját vizsgáltuk különböző nukleofilekkel kiderült, hogy a várt 1,6-diszubsztituált származékok csak melléktermékként képződnek, míg a főtermék egy 2,5-anhidro vegyület (36), amely csak egy nukleofilt tartalmazott [26]. Ez azt jelenti, hogy az eredeti molekulával szem-



szott az oldékonyság fokozása céljából ezt a hatócsoportot is cukorszarmazékokkal kombinálni. Ilyen megfontolásból állítottuk elő 1966-ban a D-glükóz (39), illetve a D-mannit (40) megfelelő származékait valamint két eritrit származékot (41 és 42) [28]. Annak ellenére hogy ezek rákellenes hatása elmaradt a várakozástól, elméletileg érdekes vegyületeknek bizonyultak, mivel első ízben sikerült olyan endoxan-analógokat szintetizálnunk, amelyekben a hordozómolekulák kiralitása miatt el tudtuk választani a megfelelő diasztereomereket, amelyek kizárólag a foszfor atom kiralitásában különböztek [29]. Ezek biológiai vizsgálata egyértelműen bizonyította, hogy a rákellenes hatás erőssége ennek a centrumnak a konfigurációjától is függ. Ezzel kapcsolatban érdemes megemlíteni, hogy ugyanezt a jelenséget

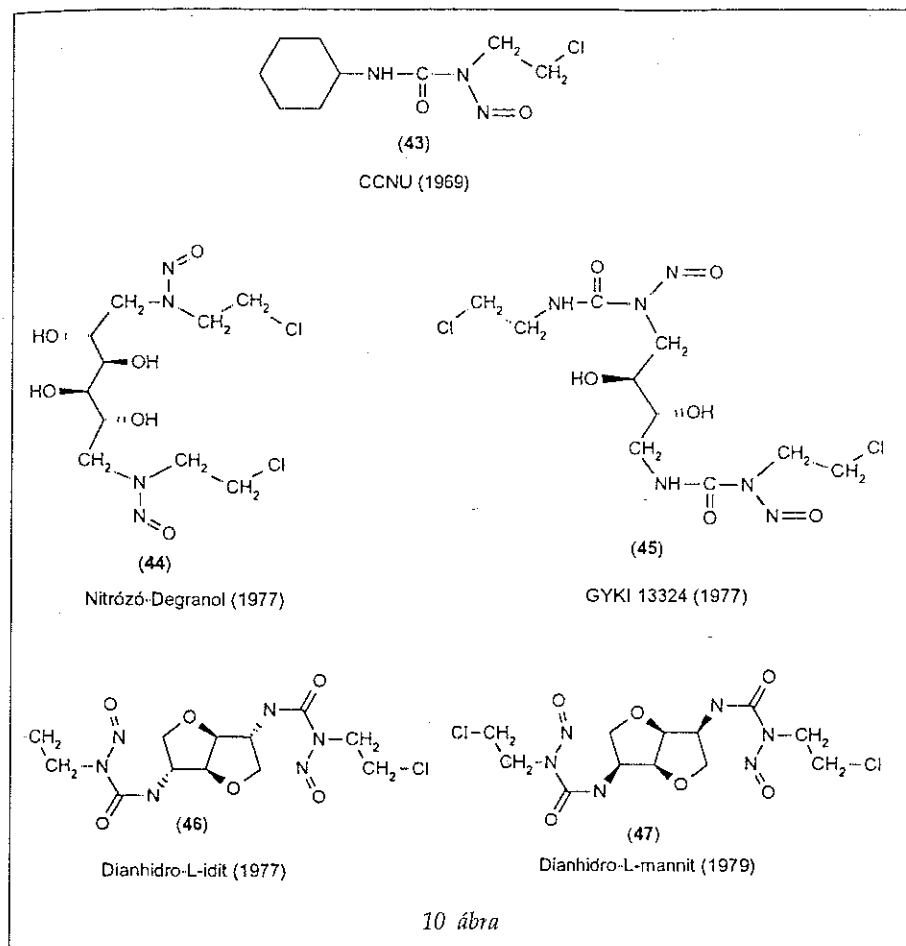
ben a diepoxid már nem bifunkciós alkilezőszer, azaz nem képes keresztköteket létrehozni, ami pedig a citosztatikus hatás egyik sarkalatos követelménye. A diepoxid ezen tulajdonsága a két szomszédos metoxi csoport jelenlétének a következménye amelyek térkitöltésüknél fogva a molekulát az ún „sarló”-konformációba (34) kényszerítik. Ha egy nukleofil támadása során kinyílik az egyik epoxid gyűrű, az egyidejűleg felszabaduló hidroxilcsoport e konformáció következtében térbelileg közel kerül a másik epoxid pillératomjához, és egy intramolekuláris reakcióban bekövetkezik a 2,5-anhidro gyűrű zárása, mielőtt még egy másik nukleofil megtámadhatná ugyanezt az epoxidot. Ez egyben azt is jelenti, hogy a diepoxidot (33) ebben az esetben ki lehetett zárni mint potenciális aktív metabolitot és ez azt is valószínűsítette, hogy az eredeti molekula (32) közvetlenül fejt ki citosztatikus hatását.

Egy további N-mustár származék, amely sikeres karriert futott be mint citosztatikum, az Endoxan (38) volt, amelyet 1958-ban fedeztek fel Németországban [27]. Ebben a származékban a nitrogén bázicitását gyűrűs foszforsavamiddá való alakításával csökkentették. Kézenfekvőnek lát-

az Endoxan esetében csak 1979-ben, tehát 13 évvel később bizonyították be [30], amikor sikerült a két enantiomert előállítani.

A biológiai alkilezőszerek egy további típusa, melyet meg kell említeni egy klóretilaminonitrózó csoportot tartalmazott E vegyületek közül is kiemelkedett a megfelelő ciklohexilamino származék, amelyet 1969-ben fejlesztettek ki [31] és CCNU néven (43) forgalomba is hoztak egyes daganatok, így többek között agyi tumorok kezelésére (10 ábra)

Ez a vegyület sem igazi N-mustár származék, mivel a Degranolhoz hasonlóan csak egy klóretilamino csoportot tartalmaz, így ezt a csoportot is kombináltuk a cukor-alapú hordozó molekulákkal. Először a Degranol megfelelő nitrózó származékát állítottuk elő (44), de ez túl bomlékonynak bizonyult. Végül a sorozat legaktívabb tagja egy bis-ureido-eritrit származék volt (45), mely a két nitrózó-csoportot két különböző (exo illetve endo) nitrogénen tartalmazta (10 ábra). Bár a vegyület (GYKI-13324) sikeresnek bizonyult a preklinikai vizsgálatok során, a magyar gyógyszergyárak előbb említett érdektelensége miatt nem került sor a klinikai kipróbálásra. A sok előállított analóg kö-



zül érdemes még megemlíteni két teljesen hasonló szerkezetű biciklusos vegyületet az L-ítit (46) illetve L-mannit (47) származékot, amelyek csak a két alkilező csoport térállásában (diekvatoriális illetve diaxiális) különböztek. Ezek közül (46) inaktív volt, (47) viszont erős citosztatikus hatással rendelkezett. Ez ismét bizonyította a hordozómolekula konfigurációjának a biológiai aktivitásban betöltött fontos szerepét.

## 2. Antimetabolitok (nukleozidok)

Az eddig tárgyalt biológiai alkilezőszerekkel párhuzamosan az antimetabolitok csoportjába sorolható nukleozidok területén is folyt kutatás a GYKI-ben. Ilyen típusú vegyületek rákellenes hatása már ismert volt az irodalomból és közülük a 6-tiopurin származék (48) [32] illetve az arabino-furanozil-citozin (ara-C, 49) [33] alkalmazásra is került rákellenes gyógyszerként az ötvenes évek végén (11. ábra).

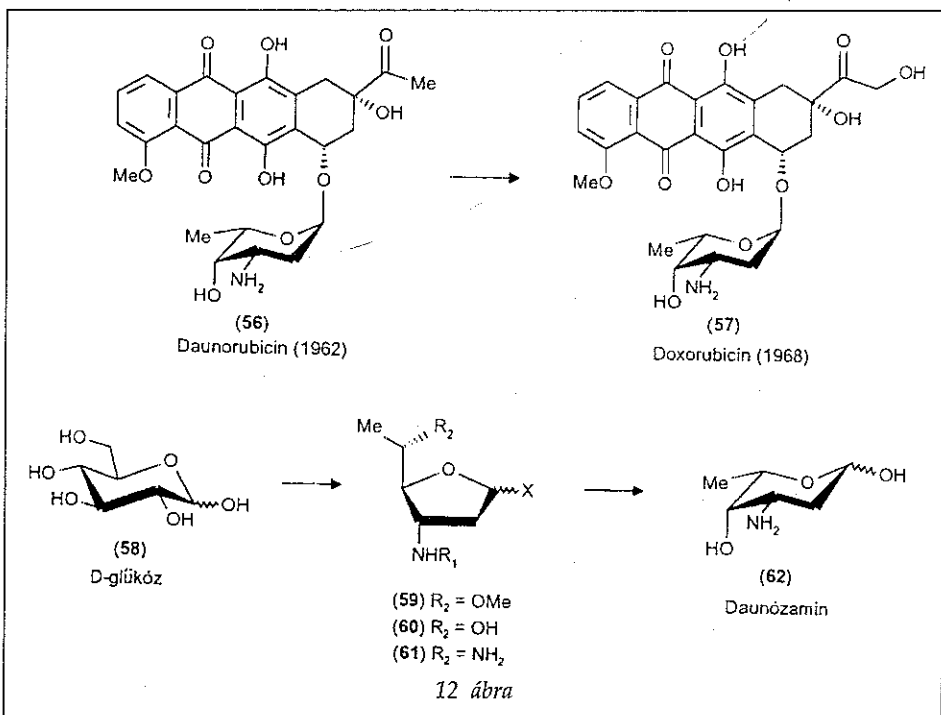
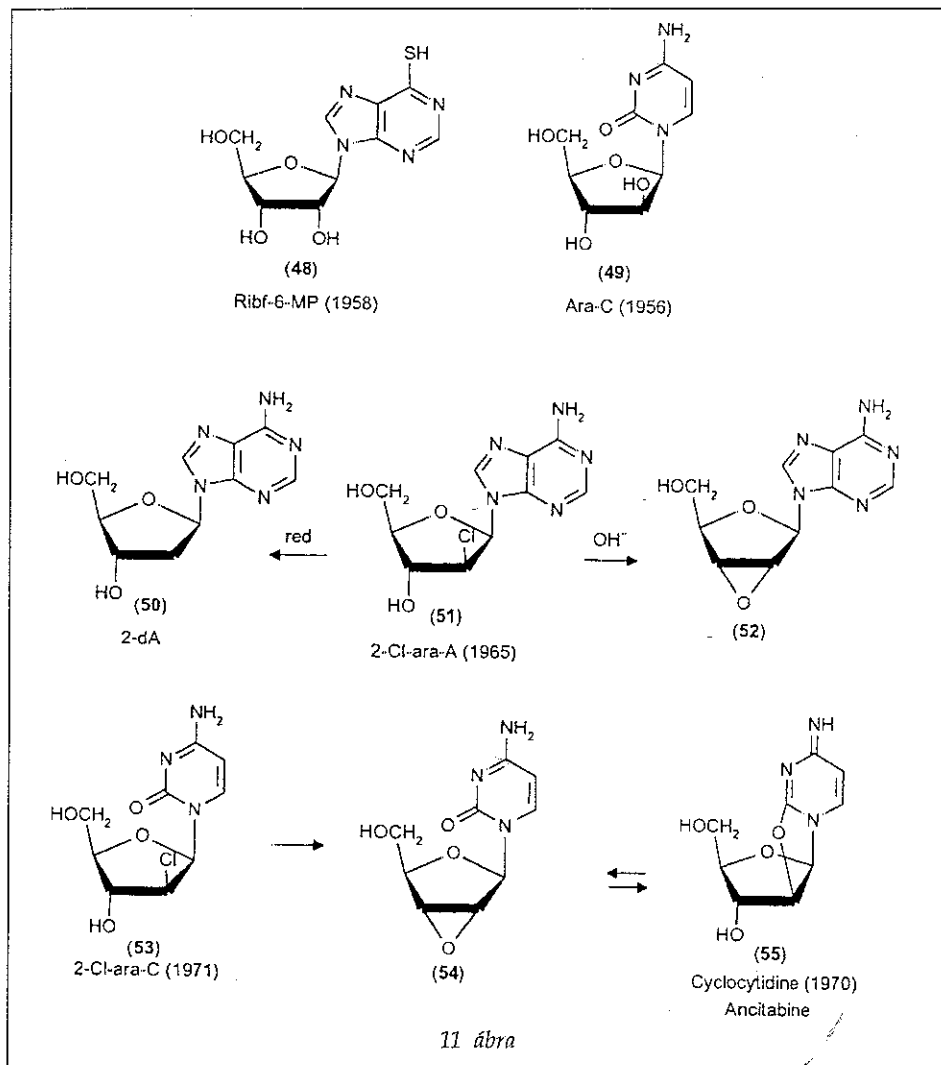
Vargha professzor ötlete volt, hogy olyan nukleozid analógokat szintetizáljunk, amelyek arabi-

nofuranozidok ugyan, de a 2-helyzetű hidroxilcsoport helyett halogént, nevezetesen klóratomot tartalmaznak. Ennek jelenléte ui elektronvonzása miatt hatással lehet a szomszédos anomer szénatomon található heterogyűrűs bázisra, melynek elektronszerkezete fontos szerepet játszik a DNS és RNS molekulák kettős-helixének a kialakításában. Az első ilyen típusú nukleozid, melynek szintézisét 1965-ben megoldottuk [34] a megfelelő adenozid (51) volt, de ennek rákellenes hatása nem volt elég erős ahhoz, hogy gyógyszerre lehessen fejleszteni. A vegyület elvi érdekessége viszont abban rejlett, hogy a klóratom redukív eltávolításával [35] új szintézislehetőséget nyitott a biológiailag fontos 2-dezoxi-ade-

nozin (50) előállításához. A vegyületet bázissal kezelve eljutottunk a megfelelő epoxidhoz (52), de ennek a transzformációnak a jelentőségére csak később jöttünk rá, amikor a megfelelő citidin származékot (53) állítottuk elő [36]. Az utóbbiból bázissal képzett epoxid (54) ugyanis egyensúly erejéig átrendezhető az izomer 2,2'-anhidro-származékká (55), melyből időközben *Cyclocitidine* néven közismert rákellenes hatású készítmény lett [37] (11. ábra).

## 3. Antibiotikumok (daunózamin glikozidok)

A rákellenes hatású antibiotikumok közül kétségtelenül a legnagyobb karriert az 1962-ben felfedezett [38, 39] *Daunorubicin* (56) illetve a néhány évvel később (1968) izolált *Doxorubicin* (57) futották be, amelyeket évtizedek óta széles körben használnak a kombinált kemoterápiás kezeléseknél annak ellenére, hogy ismert ezen anyagok kardiotoxikus aktivitása. E nemkívánatos mellékhatás kiküszöbölésére világszerte nagy erővel folyt a megfelelő analógok előállítása és ebbe a kutatás-



ba mi is bekapcsolódunk. Először a fermentációval előállított *Daunorubicin* (56) a kedvezőbb hatású *Doxorubicinné* (57) történő kémiai átalakítására dolgoztunk ki egy eljárást [40]. E technológia segítségével Intézetünkben előállították a megfelelő minőségű végterméket, amelyet a Biogal gyógyszergyár *Pallagicin* néven forgalomba is hozott.

Az új származékok szintézisének a cukromolekula szerkezetének változtatását tűztük ki célul, mivel ismert volt, hogy a biológiai aktivitáshoz nélkülözhetetlen annak jelenléte. Elsősorban olyan analógokat állítottunk elő, amelyek az eredeti cukormolekulát (daunozamin, 62) furanozidként tartalmazták. Ehhez viszont szükségünk volt ennek a cukornak a totálszintézisére, amit D-glükózból (58) kiindulva oldottunk meg [41] (12. ábra). Ez a szintézis olyan, kapcsolásra alkalmas intermedierek előállítását is lehetővé tette, amelyek a C-5 helyzetben különböző helyettesítéseket tartalmaztak (59, 60, 61). Annak ellenére, hogy az előállított új glikozidok rákellenes hatása nem érte el a *Doxorubicinét*, annál sokkal kevésbé voltak toxikusak, így terápiás indexük előnyösebbnek bizonyult [42, 43]



#### 4. Tamoxifen analógok

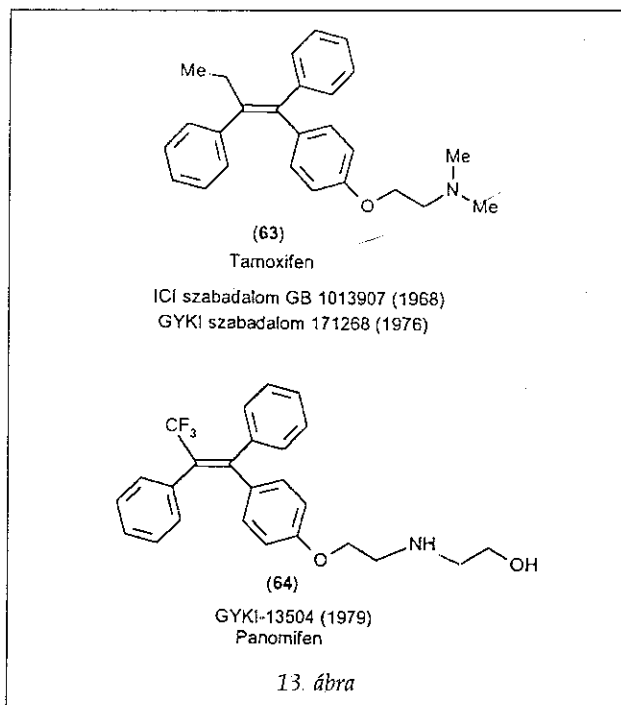
Végül néhány szó a *Tamoxifen* (63) analógokkal kapcsolatos kutatásainkról. A vegyületet 1968-ban fejlesztették ki az ICI kutatói és főleg a hormon dependens emlőtumorok kezelésénél vált be. Először egy új, szabadalmilag független eljárást kellett kidolgoznunk a vegyület előállítására, mely 1976-ban került bejelentésre [45]. Ennek alapján az EGIS gyógyszergyár sikeresen megvalósította a *Tamoxifen* gyártását és azt forgalomba is hozta. Ez az új szintetikus megközelítés lehetővé tette analógok előállítását is. Közülük egy trifluorometil származék (64) bizonyult a Tamoxifennel azonos hatásúnak [46] és *Panomifen* néven eljutott a klinikai kipróbálásig (13. ábra).

Ezekkel a példákkal illusztrálni kívántam, hogy milyen sikeres kutatómunka folyt a GYKI-ben a rákellenes hatású származékok kutatása területén, mely végül 5 eredeti magyar gyógyszerkészítményhez vezetett és ezeket *Degranol*, *Mannogranol*, *Myelobromol*, *Zytostop* illetve *Lycurim* névvel forgalomba is hozták. Szinte lehetetlen lenne felsorolni mindazok nevét, akik ebben a sok-évtizedes kutatómunkában részt vettek, de egy név, melyet mindenképpen meg kell említenem, az *Vargha László* professzoré. Ő nemcsak Intézetünk igazgatója volt, hanem ennek a kutatásnak az elindítója és aktív irányítója is. Az az ötlete, hogy cukorszármazékokat alkalmazott a biológiailag aktív csoportok hordozójaként igen hasznosnak bi-

zonyult. A legelső hatásos citosztatikumot, a *Degranolt* sajátkezüleg állította elő, mivel nemcsak ügyes kémikus, de szenvedélyes szénhidrátkémikus is volt. Hogy a *Degranolból* a maga idején nem lett világsiker, az az akkori politikai-gazdasági helyzettel magyarázható, mivel a vasfüggöny minden szempontból korlátozta a magyar gyógyszeripar piaci lehetőségeit. Ettől függetlenül azonban az Intézetünkben elért eredmények tudományos értékét világszerte elismerték, és ezen a területen sikeresen felvettük a versenyt olyan világhírű rákkutató központokkal mint a Chester Beatty Londonban, vagy a Sloan Kettering New Yorkban.

#### IRODALOM

1. Gilman, A.; Philips, F.S.: *Science* 103, 409 (1946)
2. Stahmann, M. A.; Bergmann, M.: *J. Org. Chem.* 2, 586 (1946)
3. Ishidate, M.; Yoshida, I.: *Gann* 4, 93 (1950)
4. Bergel, F.; Stock, J. A.: *J. Chem. Soc.* 2409 (1954)
5. Vargha, L.: *Naturwissenschaften* 42, 582 (1955)
6. Goldacre, R. J.; Loveless, A.; Ross, W. C. J.: *Nature* 163, 667 (1949); Guidushek, E. P.: *Proc. US Nat. Acad. Sci.* 47, 900 (1965); Kohn, C.: *Proc. US Nat. Acad. Sci.* 53, 1154 (1965); Crathorn, A. R.; Roberts, J. J.: *Nature* 211, 150 (1966)
7. Brookes, P.; Lawley, P. D.: *Biochem. J.* 80, 496 (1961)
8. Kellner, B.; Németh, L.; Sellei, C.: *Naturwissenschaften* 42, 582 (1955); Sellei, C.; Eckhardt, S.: *Brit. J. Clin. Practice* 15, 827 (1961)
9. Vargha, L.; Toldy, L.; Fehér, Ö.; Lendvai, S.: *J. Chem. Soc.* 805 (1957)
10. Institoris, L.; Horváth, I. P.; Csányi, E.: *II Int. Symp. of Chemother. Naples III* 274, 1961 Karger, Basel, 1963.
11. Vargha, L.; Fehér, Ö.; Lendvai, S.: *J. Chem. Soc.* 810 (1957)
12. Vargha, L.; Toldy, L.; Kasztreiner, E.: *Acta Chim. Hung.* 19, 295 (1959)
13. Vargha, L.; Horváth, I.: *Nature* 183, 394 (1959)
14. Baló, J.; Kendrey, G.; Juhász, J.; Besznyák, I.: *Nature* 183, 394 (1959)
15. Csányi, E.; Horváth, I.; Vargha, L.: *III Kongr. für Chemother. Stuttgart*, 1963. G. Thieme Verlag, 1965.
16. Horváth, I.; Csányi, E.; Vargha, L.: *IV Magyar Terápiai és Farmakológiai Konferencia*, 1966. Akadémiai Kiadó, 1968.
17. Haddow, A.; Timmis, G. M.: *Lancet* 1, 207 (1953)
18. Haddow, A.; Timmis, G. M.; Brown, S. S.: *Nature* 182, 1164 (1958)
19. Vargha, L.; Kuzsmann, J.: *Naturwissenschaften* 46, 84 (1959)
20. Davis, W.; Ross, W. C. J.: *Biochem. Pharmacol.* 12, 1915 (1963)
21. Jarman, M.; Ross, W. C. J.: *Chem. and Ind.* 1789 (1967)
22. Elson, L. A.; Jarman, M.; Ross, W. C. J.: *Eur. J. Cancer* 4, 617 (1968)
23. Horváth, I.; Vargha, L.: *V. Ungarische Krebsstagung, Budapest*, 1961, Akad. Kiadó, 1962; Horváth, I.; Vargha, L.; Csányi, E.; Schneider, G.; Halász, M.: *Hung. Pat.*



- 157261 (1968); Horváth T.; Vargha, L.: Carbohydr. Res. 16, 253 (1971)
- 24 Vargha, L.; Horváth, T.: Acta Un. Int. Contra Cancer 20, 76 (1964); Kendrey, G.; Baló, J.; Juhász, J.; Gyenes, G., Sellyei, M.: Acta Un. Int. Contra Cancer 20, 141 (1964)
- 25 Kuzsmann, J.; Sohár, P.; Csányi, E.; Király, E.: Hung. Pat. 175923 (1978); Kuzsmann, J.: Carbohydr. Res. 71, 123 (1979)
- 26 Kuzsmann, J.: Carbohydr. Res. 73, 123 (1979)
- 27 Arnold, H.; Bourseaux, F.: Angew. Chem. 70, 539 (1958)
- 28 Vargha, L.; Kuzsmann, J.: Carbohydr. Res. 3, 38 (1966)
- 29 Sohár, P.; Kuzsmann, J.; Gilicze, É.: Tetrahedron Lett. 6, 467 (1976)
- 30 Pankiewicz, K.; Kinas, R.; Stec, W. J.; Foster, A. B.; Jarman, M.; van Maanen, J. M. S.: J. Amer. Chem. Soc. 101, 7712 (1979)
- 31 Selawry, O. S.; Hansen, H. H.: Proc. Amer. Assoc. Cc. Res. 10, 307 (1969)
- 32 Skipper, H. E.; Montgomery, J. A.; Thompson, J. R.; Schabel Jr., F. M.: Cancer Res. 19, 425 (1959); Hampton, A.; Biesele, J. J.; Moore, A. E.; Brown, G. B.: J. Amer. Chem. Soc. 78, 5695 (1956); Fox, J. J.; Wempfen, I.; Hampton, A.; Doerr, I. L.: J. Am. Chem. Soc. 80, 699 (1958)
- 33 Evans, J. S.; Musser, E. A.; Mengel, G. D.; Forsblad, K. R.; Hunter, J. H.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 106, 350 (1961)
- 34 Vargha, L.; Kuzsmann, J.: Liebigs Ann. 684, 231 (1965)
- 35 Kuzsmann, J.; Vargha, L.: Chem. Ber. 96, 2327 (1963)
- 36 Márton-Merész, M.; Kuzsmann, J.; Pelczer, I.; Párkányi, L.; Koritsánszki, T.; Kálmán, A.: Tetrahedron 39, 275 (1983)
- 37 Hoshi, A.; Kanzawa, F.; Kuretani, K.; Saneyoshi, M.; Arai, Y.: Gan 62, 145 (1971)
- 38 Rhone-Poulenc S. A., Fr. Pat. 898076 (1962); Dubost, M.; Gantner, P.; Maral, R.; Ninet, L.; Pinneri, S.; Preud'homme, J.; Werner, G. H.: C. R. Acad. Sci. Paris 257, 1813 (1963)
- 39 Cassinelli, G.; Orezzi, P.: Ital. Pat. 29060 (1962); Giorn. Microbiol. 11, 167 (1963)
- 40 Hung. Pat. 209450 (1991)
- 41 Medgyes, G.; Kuzsmann, J.: Carbohydr. Res. 92, 225 (1981)
- 42 Medgyes, G.; Pelczer, I.; Kuzsmann, J.: Carbohydr. Res. 111, 225 (1983)
- 43 Kuzsmann, J.; Medgyes, G.; Dvortsák, P.; Tóry, K.: Arzneimittel-Forschung 36, 786 (1986)
- 44 GB Pat. 1013907 (1968)
- 45 Hung. Pat. 171269 and 172948 (1976)
- 46 Hung. Pat. 178253 (1979)

[Érkezett: 2001 február 9.]