

50 év a gyógyszerkutatás bővületében

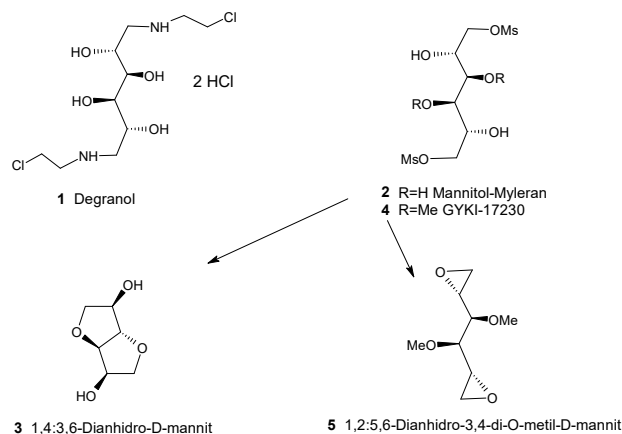
KUSZMANN János*

A Szepességben, a Magas Tátra alján fekvő Késmárkon születtem 1933-ban. Ez akkor természetesen már Szlovákiához tartozott, de a mi családunk megtartotta német nemzetiségét, így én végig német iskolákba jártam. Igaz, a nyári szüneteket többnyire Szegeden, nagybátyámnál, Bruckner Győzőnél töltöttem, de ott is legszívesebben az egyetem németül tudó üvegtechnikusánál, Schlott bácsinál időztem, ahol nemcsak az ujjaimat sikerült többször megégetnem, de megtanultam az üvegfúvás alapjait is. Alighanem emiatt is határoztam el, hogy majd a vegyészi pályára lépek.

A háború után a szlovák kormány természetesen beszüntette a német iskolák működését, így én 1946-ban egy félévig csak a szlovák polgári iskolában folytathattam tanulmányaimat. Miután ekkor sor került a német és magyar kisebbségek deportálására, ez elől illegálisan Magyarországra szöktünk rokonainkhoz, ahol először Cegléden, majd Miskolcon immár magyar nyelven folytattam tanulmányaimat. Mivel akkor még nem tudtam magyarul minden leckét memoriterként kellett bemagolnom! Végül 1952-ben Miskolcon a Földes Ferenc Gimnáziumban érettségiztem már kitűnő eredménnyel, majd ugyanabban az évben felvettek a Budapesti Műszaki Egyetem Vegyészmérnöki Karára. Azért nem mentem a TTK-ra, mert nagybátyám akkor már ott volt a Szerveskémiai Tanszék vezetője, és nem akartam, hogy emiatt ott ebből bármi előnyöm – vagy hátrányom származzon.

Egyetemi tanulmányaimat 1957-ben fejeztem be. A Budapesti Gyógyszeripari Kutatóintézetben¹ helyezkedtem el, ahol az intézet Igazgatója, Vargha László akadémikus laborjában, az ő közvetlen munkatársaként kezdtem meg kutatói pályafutásomat.

Itt bekapcsolódtam azokba a kutatásokba, amelyek az általa néhány éve szintetizált, rákellenes hatású, a bifunkciós biológiai alkilezőszerek csoportjába tartozó, leukémia elleni gyógyszerként bevált Degranol (1) rokon vegyületeinek a szintézisét tűzték ki célokként, mivel akkor már ismert volt az Angliában kifejlesztett Myleran (1,4-di-O-mezil-butándiol) nevű citosztatikus hatású vegyület, amelynek hátránya azonban annak vízben való oldhatatlansága volt. Célszerűnek látszott a Degranol analógiájára egy olyan potenciálisan rákellenes hatású cukoralkohol származéknak az előállítását, amelyiken a biológiaiilag aktív meziloxi csoportok a molekula lánc-végein foglalnak helyet. Így került sor az 1,6-di-O-mezil-D-mannit (2) szintézisére, amelyet két úton is sikerült előállítanom.^{2,3}



A vegyület a klinikai kipróbálás során rendkívül jó rákellenes hatást mutatott és a Degranollal ellentétben nemcsak a vérképző rendszer rosszindulatú elváltozásait (Leukémia), hanem egyes tumorok kifejlődését is meggátolta. Ezek alapján Mannitol-Myleran néven került volna forgalomba, de a klinikai vizsgálatok során az is kiderült, hogy a vegyület annyira aktív, hogy a szobahőmérsékleten való tárolásakor lassan egy önalkilezés során, metánszulfonsav kilépése közben a megfelelő hatástalan dianhidro vegyületté (3) bomlik, így végül gyógyszerként nem kerülhetett kereskedelmi forgalomba. Majdnem 20 évvel később (1979-ben), az 1,6-tioanhidro-hexitek előállításánál során intermedierként előállítottam az 1,6-di-O-mezil-3,4-di-O-metil-D-mannitot (4), amelyik szobahőmérsékleten stabilnak bizonyult és szintén kiváló citosztatikus hatással rendelkezett.⁴



Dr. Kuszmán János munka közben, a laborban

* Tel.: +36-20-240-1622; e-mail: janos.kuszmán@gmail.com

A vegyület biológiai vizsgálatánál kiderült, hogy az egyik metabolitja a megfelelő 1,2:5,6-dianhidro származék (5), amelyik a terminális epoxi csoportok révén a kiindulási vegyülettel azonos aktivitást mutatott. Mivel ekkor még érvényben volt a Gyógyszeripari Tröszt azon rendelkezése, mely konkrét gyárokra „profilírozta” az egyes biológiai aktivitással rendelkező potenciális gyógyszerjelöltek fejlesztését, ez a vegyület a Chinoin gyógyszergyár „portfóliójába” került (GYKI-17230 néven), ahol a további klinikai vizsgálatokat koordinálták volna. Sajnos a Chinoinban, amelyik a Degranol előállításánál maga is érdekelt lett az új citosztatikus hatású vegyületek előállításában, egy hasonló biológiai spektrummal rendelkező anyag előállításán dolgoztak, így a mi vegyületünket az övékével párhuzamosan kívánták az Onkológiai Intézetben a klinikai vizsgálatoknak alávetni. Kiderült azonban, hogy az Onkológiai Intézet kapacitása egyszerre csak egy vegyület vizsgálatára elegendő, így a Chinoin természetesen a saját vegyületének biztosított elsőbbséget. Ezekben a vizsgálatokban azonban az ő vegyületük esetén nem igazolták a várt citosztatikus aktivitást! Ezek után viszont a gyár úgy döntött, hogy a biológiai alkilezőszerek piaca már úgyszólván telítődött, így a mi vegyületünk további fejlesztéséről lemondott!

Ekkor fogalmazódott meg bennem a következő gondolat. Egy gyógyszerkutató életében két kellemetlen esemény

következhet be: az egyik, hogy munkája során nem fedez fel új, biológiailag aktív molekulát, a másik pedig az, ha felfedez egyet. Utóbbi esetben ugyanis rengeteg energiát kell ahhoz befektetnie, hogy a potenciális gyógyszerjelöltből valóban gyógyszer váljon. Hiszen az első sikeres labor-szintézist követően optimalizálni kell a reakció-körülményeket, majd iparilag nagyítható eljárást kell kidolgoznia. Ehhez el kell készítenie az összes ehhez szükséges dokumentációt, beleértve az analitikai elemzések előírásait, meg persze a megfelelő szabadalmi bejelentést, amelyhez, mivel ebben rendszerint célszerű az utalmi kört az összes analóg vagy rokon vegyületre is kiterjeszteni, ezért ezek előállítását is meg kell oldania! Ez hatalmas munka, mely sokszor 1-2 évig is elhúzódhat – és végül nem biztosítja a sikerélményt, hiszen a vegyület sorsa rengeteg, rajta kívülálló tényezőn múlik, és az esetek többségében a végén mégsem lesz belőle gyógyszer! Az olvasóra bízom annak eldöntésével, hogy melyik variáció jelent nagyobb csalódást a kutatóknak!

Ezek a kudarcok azonban nem vették el kedvem a gyógyszerkutatástól, de ha lehetett, a különböző biológiai hatások céljából előállított új vegyületek esetében mindig igyekeztem hasznosítani a szénhidrátkémiai tudásomat is, amelyre az előbb említett témák során tettem szert. Ebben aztán Vargha professzor is támogatott, hiszen alapjában véve ő



Dr. Kuzmann János családja körében karácsonykor az öt unokával

is többek között a szénhidrátkémiában érte el kiemelkedő tudományos eredményeit. A szénhidrátok azért is lettek „kedvenc” vegyületeim, mert aszimmetrikus molekulák révén sok sztereokémiai probléma is felmerült származékaik szintézise során. Márpedig én még középiskolás koromban tanultam ábrázoló geometriát, és mivel jó a térlátásom, ez egyik kedvenc tantárgyam lett. Ez aztán ugyancsak hasznosnak bizonyult a szénhidrátokkal való munkám során, hiszen a reakciók lefutását erősen befolyásolják a szterikus faktorok, amelyek a reakciómechanizmusokban is fontos szerepet játszanak. Azt szoktam mondani, hogy ha egy tervezett reakció a várakozásnak megfelelően megy végbe, ez ugyan sikerélmény, de ha egy nem várt eredmény születik, akkor válik a kutatás izgalmassá! Mert az első kérdés: mi az új vegyület (a szerkezetfelderítés problémája), a második: miért ez keletkezett a várt vegyület helyett (a reakciómechanizmus kiderítése) és végül a harmadik: hogy tudom a természetet arra kényszeríteni, hogy a várt terméket kapjam meg! Ha ez sikerül, úgy a természet felett aratott „győzelem” egy sokkal nagyobb sikerélmény!

A Gyógyszerkutató Intézetben eltöltött idő alatt a biológiailag aktív cukorszármazékok kutatása során az előbb említetteken kívül a következő vegyülettípusok szintézisével értem el gyógyszerkémiai értékkelhető eredményeket:

A rákellenes szerek körében gyakran alkalmazott N-mustár származék az Endoxan, amelyben a nitrogén bázicitását gyűrűs foszforsavamiddá való átalakításával csökkentették. Ilyen típusú, cukor alapú gyűrűs foszforsavamidok sorát állítottuk elő, és bebizonyítottuk, hogy a vegyületek citosztatikus aktivitása a foszfor atom konfigurációjától függ.⁵

A pirimidin nukleozidok körében sikerült a rákellenes hatású antimetabolitként ismert ciklocitidinre (2,2'-anhidro-arabofuranozido-citozin) egy új, szabadalmilag védhető szintézis utat kidolgoznunk. E vegyület és analógjainak N-metilézési reakcióinak a tanulmányozásával új típusú mono- és dianhidro-nukleozidokat állítottunk elő.⁶

Az új dianhidro-cukoralkohol származékok vizsgálata számos elméleti érdekességű probléma megoldásán kívül egy altató hatású vegyülethez, az 1,4:3,6-dianhidro-2,5-diazido-L-mannit szintéziséhez vezetett,⁷ mely hatásmódját tekintve különbözött az eddig ismert összes altatótól.

A tianhidro cukoralkoholok témakörében végzett kutatómunkám során egy új, gyomorsav szekréciót csökkentő anyag szintézisét oldottam meg, amely rendkívül erős ulcus-gátló hatással rendelkezett.⁸



Dr. Kuzmann János 85 évesen Tibetben, a Mt Everest alaptáboránál

A glükózból kiinduló aminocukor-szintézisek témakörben dolgoztuk ki a citosztatikus hatású adriamicin cukorszármazékának, a Daunozaminnak D-glükózból kiinduló előállítását, mely egyben furanozidjainak és analógjainak a szintézisét is lehetővé teszi.⁹ De a fermentációval előállítható Daunomicinnek a nála kedvezőbb hatású Adriamicinné való átalakítására is kidolgoztunk egy módszert.

A tiocukrok tiopiranozidjainak a szintézise során számos olyan származékot állítottunk elő, amelyek orális antitrombotikus hatással rendelkeztek. Ebből a témakörből három szabadalom és 15 publikáció készült.¹⁰ A szabadalmakat megvette a Richter Gedeon Gyógyszergyár, de a téma később „témaszűkítés” áldozata lett és így végül egyik vegyületből sem lett gyógyszer.

A szénhidrát-kémiai kutatásokon kívül természetesen más témákkal is foglalkoznom kellett, így többek között fluorozott szteroidokkal,¹¹ valamint az intézetben folyó ipari kutatási témák kapcsán véralvadásgátló, koronária tágító, széles spektrumú gyulladásgátló, immunszuppresszív és fájdalomcsillapító hatású kumarin-, benzofurán-, benzimidazol- és purin-származékokra dolgoztam ki laboratóriumi előiratokat.

Az intézetben egyébként bejártam a szokásos „szamárlétrát”, mert mint segédmunkatárs vettem fel Vargha professzor mellé, majd tudományos munkatárs (1960), aztán főmunkatárs (1967), tudományos tanácsadó (1973), tudományos osztályvezető (1977), majd műszaki főtanácsos és a Szénhidrátkémiai Csoport vezetője lettem egészen 2008-ig, amikor az intézet akkori tulajdonosa a TEVA Gyógyszergyár azt fel nem számolta.

1960-ban benyújtottam a Budapesti Műszaki Egyetemre „2-Deoxi-2-klór-pentózok előállítása” című doktori dolgozatot, amelynek alapján 1961-ben műszaki doktorrá avattak.

1963-ban a „2'-Dezoxi-2'-klór adenoizidok szintézise” című kandidátusi dolgozatot adtam be a TMB-hez, majd 1971-ben a „Vizsgálatok az anhidro- és tioanhidro hexitek körében” című doktori értekezésemet, és ezek alapján nyertem el a Kémiai Tudományok Kandidátusa, ill. a Kémiai Tudományok Doktora címet.

Amikor 1971-ben az MTA Szerveskémiai Osztályán belül megalakultak a különböző munkabizottságok, a Szénhidrátkémiai Munkabizottság elnöki tisztségét Vargha professzor úrnak ajánlották fel. Mivel ezt, mint a Gyógyszerkutató Intézet Igazgatója már nem tudta elvállalni, végül Bognár Rezső akadémikus lett a munkabizottság elnöke, aki akkor már a Debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetének professzora volt. Ő azzal a feltétellel fogadta el ezt a kinevezést, ha én elvállalom a titkári funkciót. Ezzel természetesen rám hárult az ezzel járó összes adminisztratív tevékenység, így az évente esedékes munkabizottsági ülések megszervezé-

se, továbbá így lettem 1981-ben a Budapesten megtartott KGST szénhidrátkémiai értekezletnek, valamint 1983-ban a „2nd European Symposium on Carbohydrates and Glycoconjugates” című nemzetközi kongresszusnak is a szervezője. Titkári tisztségemet 22 évig, 1993-ig láttam el.

1966-ban a WHO ösztöndíjával 9 hónapot töltöttem Londonban, a „Chester Beatty Research Institute” nevű rákkutató intézetben, ahol citosztatikus hatású nukleozid származékok szintézisével foglalkoztam.¹²

1988-ban egy évet Andrea Vasella professzor úr meghívására a Zürichi Egyetem Szerves Kémiai Tanszéken folytattam kutatómunkát, melynek során sikeresen megoldottam néhány N-acetilneuraminsav származékunk a szintézisét.¹³

Az MTA több munkabizottságának is tagja voltam (Elméleti Sztereokémiai Munkabizottság 1971-től, Szerves Kémiai Bizottság 1996-tól) és Magyarországot képviseltem az Európai Szénhidrátkémiai Szervezetben (ECO) 1985 és 2005 között. 1991-től több évig mind a BME mind a Debreceni KLTE meghívott előadója voltam, ahol Szénhidrátkémiát és Természetes Szerves Anyagok kémiáját adtam elő fakultatív tantárgyként. Utóbbi egyetem 1994-ben kinevezett címzetes egyetemi tanárnak. 2001 és 2004 között az MTA Köztisztviselői tagjainak képviselője voltam. A Magyar Ösztöndíjbizottság Természettudományi Szakmai Kollégiumának pedig 2001 és 2014 között voltam tagja. 128 tudományos közlemény, 24 szabadalom és három könyvfejezet¹⁴⁻¹⁶ szerzője, illetve társszerzője voltam. Természetesen nagyon sok bel- és külföldi kongresszuson vettem részt, ahol többnyire előadásokat is tartottam.

Munkám elismeréseképpen 1975-ben a NIM kiváló dolgozója lettem, 1982-ben a Munkaérdemérem bronz fokozatával tüntettek ki, 1984-ben az MTA-tól a Zemplén Géza díjat, 1991-ben a Bruckner díjat ítéltek nekem, és 2014-ben az Eötvös József koszorúval tüntettek ki.

Ami a privát életemet illeti, 1958-ban feleségül vettem korábbi évfolyamtársnőmet Borbély Annát, aki egészen nyugdíjazásáig a BME különböző tanszékein folytatott oktatói tevékenységet. Két lányunk született, majd idővel a családuk kibővült 5 unokával, de közülük senki sem akart már vegyész lenni.

Mint a Tátra szülötte természetesen már gyerekfejjel megtanultam síelni, és ezt a sportot Magyarországra való áttelepülésünk után is folytattam, természetesen többnyire a környező országok síterein egészen 80 éves koromig. Nejemmel egyébként lelkes turisták voltunk és sok magashegy túrát tettünk a Tátrában, az Alpokban, a Fogarasi Havasokban, sőt még a Kaukázusba is eljutottunk, ahol a szuhumi hadiutat jártuk végig. Később inkább társasutazások keretében fedeztük fel a világot és Európa, Ázsia, Amerika és Afrika sok országában jártunk. Feleségem 2009-ben rákban halt meg.

Irodalomjegyzék

1. A. Simay: A Gyógyszerkutató Intézet története és főbb eredményei. *Acta Pharm. Hung.* 71 (2001) 7-12
2. L. Vargha and J. Kuszmann: 1,6-Dimethanesulfonyl-D-mannit, eine neue tumoraffine Substanz. *Die Naturwissenschaften* 46 (1959) 84
<https://doi.org/10.1007/BF00599123>
3. L. Vargha, Ö. Fehér, T. Horváth, L. Toldy und J. Kuszmann: Über die Synthese neuer Zuckerderivate mit potenzieller cytotartischer Wirksamkeit. *Acta Chim. Hung.*, 25 (1960) 361-368
4. J. Kuszmann: 3,4-Di-O-alkylhexitol derivatives containing biological alkylating groups at C-1 and C-6. *Carbohydr. Res.* 71 (1979) 123-134
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)86066-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)86066-8)
5. Kuszmann J. Rákellenes hatású anyagok kutatása a Gyógyszerkutató Intézetben. *Acta Pharm. Hung.* 71 (2001) 57-66.
6. M. Márton-Merész, J. Kuszmann and I. Pelczer: Synthesis and reaction of 2',3'-anhydro-1-D-ribofuranosyl-uracil derivatives. *Tetrahedron* 39 (1983) 275-284.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91819-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91819-8)
7. J. Kuszmann and G. Medgyes: Synthesis and biological activity of 1,4:3,6-dianhydro-2,5-diazido-2,5-dideoxyhexitols. *Carbohydr. Res.* 85 (1980) 259-269.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)84675-3](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)84675-3)
8. J. Kuszmann, P. Sohár and Gy. Horváth: Acetalation of 1,6-anhydro-1(6)-thio-D-glucitol. *Carbohydr. Res.* 50 (1976) 45-52
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)84081-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)84081-1)
9. G. Medgyes and J. Kuszmann: Synthesis of 3-amino-2,3,6-trideoxy L- lyxo-hexose (daunosamine) hydrichloride from D-glucose. *Carbohydr Res.* 96 (1981) 306-311.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)80395-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)80395-X)
10. G. Szabó, É. Bozó, É. Barabás, R. Kedves, K. Csomor and J. Kuszmann: Thioglycoside antithrombotic agents. *Drugs of the Future*, 24 (1999) 1241-1248.
<https://doi.org/10.1358/dof.1999.024.11.560611>
11. Á. Néder, I. Pelczer, Zs. Méhesfalvi and J. Kuszmann: Fluorinated steroids . *Acta Chim. Hung.* 109 (3) 275-285 (1982)
12. M. Jarman, J. Kuszmann and J.A-Stock: Aminoacyl Nucleosides derived from the tumour inhibitor, 1-aminocyclopentane-carboxylic acid. *Biochem. Pharm.* 18 (1969) 2473-2484.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(69\)90363-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(69)90363-3)
13. L. Czollner, J. Kuszmann and A. Vasella: Synthesis of Pyrrolidine Analogs of N-Acetylneuraminic Acid as Potential Sialidase inhibitors. *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 1338-1358.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19900730522>
14. Kuszmann János: Citosztatikus hatású vegyületek kémiája. *Akadémiai Kiadó Budapest A kémia Újabb eredményei* 17 (1974) 7-132.
15. Kuszmann János: Rákellenes szerek. *Tankönyvkiadó, Gyógyszerkémia II* (1992) 1112-1159.
16. J. Kuszmann: Introduction to Carbohydrates. *The Organic Chemistry of Sugars* (2006) 25-52 Ed. Daniel E. Levy, Péter Fügedi, CRC Press, USA.
<https://doi.org/10.1201/9781420027952.ch2>

Summary

I was born in 1933 in Kesmark, at the foot of the High-Tatras, which at that time was the northern border of Hungary and was a German speaking region. After the first World War this part of Hungary became a part of Czechoslovakia, but as the government guaranteed some autonomy to the non-Slovakian minorities, consequently I was educated in German Schools. However, after the second World War the newly established Slovak government closed all non-Slovak schools, therefore I had to continue my studies at a Slovak school, but as the policy became more hostile towards the non Slovak minorities, we left the country and fled to Hungary where some of our relatives lived. There I had to continue my studies in Hungarian, which I never learned in spite of the fact, that as a child I often spent my holidays in Szeged, where that time my uncle – Győző Bruckner - was a professor of chemistry at the University. Nevertheless, everybody could speak there German, consequently there was no need for me to learn the Hungarian language.

Whenever I visited my uncle at the university, I spent the most time in the workshop of the German speaking glass technician Mr Schlott, where I had the opportunity to learn the fundamental knowledge of this profession. I was fascinated by this glass-blowing technique and decided that time to become a chemist!

After absolving my secondary school in Miskolc in 1952, I enrolled the chemistry faculty of the Technical University of Budapest and graduated as a chemical engineer in 1957. Thereafter I joined the staff of the Institute for Drug Research in Budapest, where I was

a co-worker of professor Laszlo Vargha, who was the director of the institute. He had been an excellent carbohydrate chemist and successfully introduced carbohydrates as carriers for cytostatically active compounds, developing so the anticancer drug Degranol, which was successfully used for the treatment of leukaemia. When I entered his group, an extensive research was continued in this field, synthesising similar compounds, which as biological alkylating agents could be used for the treatment of cancer. This way I got familiar with carbohydrate chemistry and very much interested both, in stereochemistry as well as in reaction mechanisms, most of which are strongly related to the former one. During my research work I had of course to deal with different type of compounds looking for new potential drug candidates, but whenever possible I used carbohydrates as carriers for the biologically active groups. This way I became an expert in carbohydrate chemistry and was elected as the secretary for the carbohydrate section of the Hungarian Academy of sciences and held this position over a period of 22 years. Meanwhile I was the representative of Hungary in the European Carbohydrate Committee.

Beside my activity as a researcher, I defended my academical doctoral thesis in 1971. Later I was asked by both, the Technical University of Budapest and the Kossuth Lajos University of Debrecen to held regularly special courses on carbohydrate chemistry and habilitated at the latter university in 1994. I got a few decorations from the Ministry of Heavy Industry (where our institute belonged to) as well as from the Hungarian Academy of sciences, the latest one the Eötvös Laureat in 2014.