

# PROSPECTS

## IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 20(3), 1-10.  
<https://prospects.wum.edu.pl/>

*Review*

### OUTLINE OF THE HISTORY OF DRUG SYNTHESIS WITH PARTICULAR EMPHASIS ON ANTICANCER AND ANTIBACTERIAL DRUGS

Joanna Warguła

Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Poznań University of Medical Sciences, 60-780 Poznań, Poland.

\* Correspondence, e-mail: [jkruk@ump.edu.pl](mailto:jkruk@ump.edu.pl)

Received: 19.10.2022 / Accepted: 25.10.2022 / Published: 08.11.2022

#### ABSTRACT

The paper presents a historical outline of the development of drugs from the earliest times to the present, trying to take into account the path that has come from learning about the medicinal properties of the raw material, through the identification of specific active compounds isolated from it, to the identification of a biological target. On the example of the synthesis of the first chemical medicaments, the research directions and reasoning of the scientists of that time were indicated. By discussing the history of antimicrobials, the pathway from Fleming's accidental discovery to the organic synthesis of compounds with non-antimicrobial biological activity was outlined. This fact overlaps with the history of the development of anti-cancer drugs, which was discussed in terms of the main mechanisms of action.

**KEYWORDS:** synthesis, antibacterial drugs, anticancer drugs.

Article is published under the CC BY license.

#### 1. Wprowadzenie

Omawiając historyczny rozwój leków od czasów najdawniejszych do czasów obecnych, należy uwzględnić drogę jaką przebyto od poznania właściwości leczniczych surowca, przez wskazanie konkretnych związków aktywnych z niego wyizolowanych po identyfikację celu biologicznego. Postęp taki nie byłby oczywiście możliwy bez rozwoju technik laboratoryjnych i rozwoju chemii jako nauki przyrodniczej. Synteza pierwszych środków leczniczych, odbywająca się przecież na gruncie rozwijającego się przemysłu barwników, pokazuje jak pierwsze cząsteczki odkrywano, modyfikowano oraz w jakim kierunku szły ówczesne badania. Droga od wprowadzenia sulfonamidów czy doniesienia Fleminga do uzyskania obecnego arsenału antybiotyków była z pewnością długa i żmudna. W dobie rosnącej antybiotykooporności, nadużywania antybiotyków zwłaszcza w infekcjach wirusowych i malejącego przestrzegania zaleceń lekarskich co do stosowania leków, na szczególną uwagę zasługują leki przeciwdrobnoustrojowe. Dodatkowe właściwości środków przeciwbakteryjnych (np. przeciwgliemiczne czy przeciwnowotworowe) otworzyły nowy kierunek badań - poszukiwań innych niż przewidywane działań i mechanizmów zsyntezowanych związków organicznych. Koreluje to z historią leków przeciwnowotworowych, zarysowaną w niniejszym artykule z uwzględnieniem głównych mechanizmów działania.

#### 2. Zarys ogólny

Ziołolecznictwo, czyli wykorzystywanie dostępnych roślin, leży u początków stosowania środków leczniczych.

Człowiek pierwotny poszukując pożywienia poznawał różne rośliny, a stosując je, pogłębiał wiedzę na temat ich korzystnego (np. przeciwbólowego) lub szkodliwego działania. Zdobyta wiedza była przekazywana kolejnym pokoleniom. Prawdopodobnie pierwszym stosowanym lekiem było opium, co potwierdzają zarówno wykopaliska na terenie obecnej Szwajcarii z okresu sprzed 6 tys. lat, jak i przestanki literaturowe (epopeje Homera, dzieła Wergiliusza, Hipokratesa z Kos, Heraklidesa, Teofrasta z Efezu, Pliniusza Starszego, Dioskuridesa z Anazarbus, Diagorasa z Melos, Erasistratosa z Keos) [1-2]. Wiedza na temat działania zastosowanych roślin, środków mineralnych czy też środków pochodzenia zwierzęcego była pogłębiana i przekazywana z pokolenia na pokolenie.

Kolejnym krokiem milowym w rozwoju lecznictwa było nauczanie się łączenia środków leczniczych pochodzenia roślinnego ze składnikami mineralnymi czy też pochodzenia zwierzęcego. Obecnie za najstarszy artefakt uznaje się mające około 5 tys. lat tabliczki z Nippur, odnalezione pod koniec XIX w. Prace Leona Legrainia, Samuela Kramera i Martina Leveya pozwoliły na rozszyfrowanie treści tabliczek, które okazały się być rodzajami recept, łączącymi dostępne produkty naturalne, ale nie podającymi konkretnych ilości poszczególnych komponentów [1,3].

Rozwijająca się wiedza na temat potencjalnych środków leczniczych pozwoliła już w starożytnym Egipcie na ich grupowanie pod kątem zaobserwowanego działania. Znano np. środki przeczyszczające, przeciwrobacze czy moczopędne. Ponadto w starożytności rozwijano różne

postacie leków, stosując m.in. roztwory, wywary, plastry czy czopki. W tym zakresie przełomowe prace należą do Galena, który wprowadził wiele nowych form leków, np. pastylki, środki do pędzlowania, mazida itd. W swojej „aptece”, będącej raczej pierwowzorem laboratorium, udowodnił jak wielką rolę mają procesy obróbki surowca (np. proszkowanie, rozpuszczanie) czy stosowanie środków pomocniczych w celu nadania ostatecznej postaci leczniczej. Galen położył podwaliny pod racjonalne zastępowanie jednego leku drugim oraz identyfikację ewentualnych zafalszowań [1,4].

Prawdopodobnie jednak, to znakomity zbiór około 1800 surowców leczniczych znanych w starożytnych Chinach oraz nabyta wiedza na temat ich działania pozwoliły bardzo wcześnie na wyłonienie grupy osób odpowiedzialnych za przygotowanie leków oraz pomieszczeń temu dedykowanych [1].

Wiedza zebrana przez starożytnych nie była w znaczący sposób rozwijana w okresie średniowiecza na terenie Europy. Ziołolecznictwem zajmowali się głównie zakonnicy, bowiem wykorzystywali uprawiane rośliny i jako osoby wykształcone przepisywali dzieła autorów starożytnych. Rozwój szeroko rozumianych nauk medycznych i farmaceutycznych w okresie średniowiecza zawdzięcza się głównie Arabom, którzy po pierwotnej niechęci do dzieł starożytnych, po rozpadzie w VIII w. imperium arabskiego na kalifaty zmienili to podejście. Arabom zawdzięcza się wiele nowych postaci farmaceutycznych (np. Rhazes - zagęszczone soki, syropy, olejki lotne; Avicenna - złocenie i srebrzenie pigulek), przepisanie wielu, obecnie nieistniejących już, oryginałów dzieł starożytnych encyklopedystów, rozwój technik farmaceutycznych (np. Geber - filtrowanie, sublimowanie) czy zakładanie szpitali. To Arabowie po raz pierwszy, choć w sposób nieformalny, wyodrębnili pojęcie lekarza i farmaceuty [1,5-6].

Swoistej rewolucji w okresie renesansu dokonał Paracelsus. Rozwinął on naukę o sygnaturze (np. liście sercowate roślin powinny leczyć choroby serca), przede wszystkim jednak, rozwijając techniki obróbki chemicznej surowców, położył podwaliny pod nowoczesną fitochemię. Wszakże z ziół po obróbce fizykochemicznej można wyodrębnić substancje aktywne. Paracelsus stał się inspiratorem prowadzenia badań doświadczalnych i poszukiwania nowych leków. Warto podkreślić rolę Paracelsusa w rozwoju środków pochodzenia mineralnego, np. z pozytywnym skutkiem zastosował maść rtęciową w leczeniu kiły [1,7]. Zresztą już wcześniejsze prace alchemików poszukujących możliwości przemiany metali nieszlachetnych w złoto pozwoliły na rozwój technik eksperymentalnych (np. destylacji, sublimacji, krystalizacji) oraz na otrzymanie wielu nowych związków chemicznych i pierwiastków (np. arsen, antymon, bizmut) [1,8-9].

Wynalezienie druku, jak i wyprawy do Nowego Świata, pozwalały na rozpowszechnianie wiedzy i zdobywanie nowych, nienazwanych surowców leczniczych [1,10].

Na przełomie XVII i XVIII wieku zaczęła rodzić się chemia jako nauka (Boyle - pojęcie pierwiastka chemicznego, analiza chemiczna; Stahl - proces utleniania i spalania). Po raz pierwszy Karl Scheele wyodrębnił kwasy roślinne (np. winowy, jabłkowy, octowy), a Mikołaj Lémery rozwinął metody ekstrakcji, rzucając nowe światło na fitochemię. To w tym okresie Antoine Baumé założył pierwszą fabrykę chemiczną (chlorek amonu, preparaty galenowe). W laborato-

riach aptecznych królował eksperyment, co doprowadziło do wynalezienia wielu leków (np. Seignette - winian sodowo-potasowy, Hoffmann - krople Hoffmana) [1,11-14].

Prawdziwy lawinowy rozwój nauki o leku przypada na wiek XIX. Na czoło wysuwa się tutaj nauka o alkaloidach zapoczątkowana doniesieniem Friedricha Sertürnera (morfina, 1805 r.) [1,15]. Dalszy rozwój był tylko kwestią czasu (Meissner - weratryna; Caventou i Pelletier - emetyna, strychnina, brucyna oraz chinina) [1,16]. Jednocześnie rozwija się chemia ogólna (Courtois - jod, Serullas - jodoform) oraz izolacja z roślin substancji aktywnych niebędących pod względem chemicznym alkaloidami (Buchner - salicyna; Robiquet - amidalina; Homolle - digitalina) [1,17]. W tym okresie intensywnie rozwija się chemia barwników (John - alkanina; Pelletier - kurkumina, santonina; Kahler i Alms - santonina) [1,18].

Odkrycia te nie byłyby jednak możliwe bez przełomowego dokonania Fryderyka Wöhlera w 1828 r. [1,19]. Syntezując mocznik poprzez odparowanie wodnego roztworu soli amonowej kwasu cyjanowego, podważył on istniejący wcześniej pogląd o konieczności istnienia dodatkowej siły w organizmach żywych pozwalającej na powstawanie tłuszczu, cukrów i innych substancji zawierających węgiel. Co prawda na kolejny przykład syntezy organicznej przyszło długo czekać, bowiem dopiero w 1855 r. Jakub Natanson z chlorku etylenu i aniliny otrzymał acetyloaminę, wykorzystywaną później jak barwnik pod nazwą fuksyny (Verguin, 1859 r.) [1,20]. Zresztą moweinę, inny barwnik o kolorze fiołkowym, również wykryto przez przypadek, na drodze prób syntezy leczniczej chininy (Perkin, 1856 r.) [1]. Udana próba syntezy kolejnych barwników anilinowych stały się więc bodźcem do rozwoju przemysłu chemicznego (1857 r. - pierwsza fabryka moweiny; 1860 r. - rozanilina i błękit kobaltowy; 1862 r. - fosfina; 1863 r. - indulina), a także przemysłu farmaceutycznego (1859 r. Hermann Kolbe na drodze prób syntezy indyga z fenolu i ditlenku węgla otrzymuje kwas salicylowy) [1,21-24]. Ostatnie z wymienionych wydarzeń stanowiło bodziec do rozwoju fabryk farmaceutycznych, bowiem tylko takowe, a nie jak dotychczas przyapteczne laboratoria, mogły wyprodukować substancje chemiczne w tonach w skali rocznej. Z drugiej strony, w II połowie XIX wieku aptekarze coraz częściej odchodzili od roli twórcy leku, a stawali się ich sprzedawcami.

### 3. Historia syntezy pierwszych leków

Pierwszym środkiem leczniczym wyprodukowanym na drodze syntezy chemicznej był wspomniany wyżej kwas salicylowy (Kolbe, 1859 r.). Jak wiemy, wykazuje on działanie przeciwwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne. Warto podkreślić, że sam kwas już wcześniej został otrzymany z salicyny (Piria, 1838 r.) [1,25]. Jako, że sam kwas salicylowy ma właściwości drażniące żołądek, poszukiwano nowych, lepiej tolerowanych, środków chemicznych, takich jak salicylan sodu, salofen, salol (Nencki, 1886 r.) czy kwas acetylosalicylowy (Eichengrün i Dreser, 1899 r.) [1,26-27]. Wykorzystano również właściwości konserwujące samego kwasu salicylowego (Kolbe, 1873 r.) [1].

Wydaje się jednak, że to badania nad chininą wniosły jeszcze więcej w rozwój chemii medycznej. W 1820 r. Pelletier i Caventou otrzymali z kory chinowej chininę oraz udowodnili, że jest ona odpowiedzialna za właściwości lecznicze surowca [1,28]. W 1842 r. Charles Gerhardt

na drodze destylacji chininy z ługiem potasowym zidentyfikował chinolinę jako czołowy fragment cząsteczki chininy [1,29]. Powyższe doświadczenia dały bodziec do poszukiwań innych leków przeciwgorączkowych opartych na strukturze chinoliny (Skraup - synteza chinoliny w 1879 r., Königs i Hoffman - Kairolina M i Kairolina A; Fischer - Kairyna A i Kairyna M od 1882 r.; Skraup - thallina od 1885 r.) [1,30]. Pochodne chinolinowe były jednak zastępowane pochodnymi innych związków ze względu na działania uboczne, takie jak wymioty czy zapaść [1].

Grupą związków wykazującą działanie przeciwgorączkowe były pochodne pirazolonu. Historia tej grupy zaczyna się od kondensacji fenylohydrazyny z acetylooctanem etylu, w wyniku której (po dalszej metylacji) otrzymuje się dimetylofenylohydrazon, czyli antypirynę (Knorr, 1883 r.) [1]. Znalazła ona zastosowanie jako środek antygorączkowy (Filehne) [1,31]. Analiza strukturalna doprowadziła do wskazania pyramidonu (Stolz, 1893 r.), działającego dłużej, ale łagodniej niż znane wówczas środki lecznicze [1,32].

W 1887 r. do lecznictwa wprowadzono acetanilid (antyfebryna). Stało się to przez przypadek, bowiem choremu - zamiast naftalenu - omyłkowo podano acetanilid, po którym jego stan uległ poprawie. Skutki uboczne antyfebryny (m.in. methemoglobinemia, zapaść) skłoniły badaczy do dalszego rozwoju tej grupy leków (Ginsberg i Duisburg - fenacetyna od 1888 r.) [1,33]. Zarówno pirazon jak i acetanilid wykazywały właściwości przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, a te dodatkowe właściwości stanowiły motor do rozwoju nowych grup terapeutycznych.

Jednocześnie prace nad syntezą nowych pochodnych zmierzały do:

- ukierunkowania działania (np. melubryna stosowana w goścu stawowym)
- form chemicznych ułatwiających zmianę postaci podania (np. nowalgina podawana w formie wstrzyknięć)
- łączenia ze środkami o innym działaniu leczniczym (np. z działającymi nasenne - Trigenina, Compral) [1].

Oczywiście poszukiwanie środków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych wynika z tego, iż stany te towarzyszą ludziom od zarania dziejów. Należy jednak z całą mocą podkreślić, iż równocześnie poszukiwano innych środków leczniczych, np. środków do narkozy [1,34], środków znieczulających [1,35] czy środków nasennych (von Liebig - wodzian chloralu od 1832 r., Cervello - paraldehyd od 1884 r., Baumann - sulfonal od 1884 r., von Baeyer - kwas barbiturowy od 1863 r.) [1,36-37].

#### 4. Historia syntezy leków przeciwbakteryjnych

Chociaż XIX w. stanowił istotny przełom w wykorzystaniu związków chemicznych w celach leczniczych, to środki uprzednio wymienione były nieskuteczne w chorobach zakaźnych i nie mogły być wykorzystane w walce z drobnoustrojami. Szereg środków bakteriobójczych (np. fenol, formalina), ze względu na dużą toksyczność, mogło być stosowanych tylko zewnętrznie [1].

Kluczowe dla rozwoju chemioterapii było odkrycie Paula Ehrlicha, który odkrył skuteczny *in vivo* (króliki) środek na kiłę - salwarsan (1909 r.) [1,38]. Salwarsan również u

ludzi okazał się skuteczny, ale wykazywał skutki uboczne oraz znikomą rozpuszczalność w wodzie i wrażliwość na tlen, co doprowadziło do otrzymania innej cząsteczki - neosalwarsanu. Pochodna ta charakteryzowała się lepszymi właściwościami i była łatwiejsza w użyciu. Doniesienia te stały się momentem przelomowym, gdyż dowiodły możliwości leczenia przeciwdrobnoustrojowego, a także przyczyniły się do rozwoju chemioterapii zakażeń bakteryjnych [1,39].

Dalsze prace nad wykorzystaniem cząsteczek barwników w zwalczaniu drobnoustrojów nie przyniosły efektów. Kolejnego przełomu dokonał Gerhard Domagka, pracownik firmy farmaceutycznej Bayer. Doradził on swoim współpracownikom, aby do cząsteczki chryzoidyny (wykazującej aktywność przeciwbakteryjną *in vitro*, ale nie działającej *in vivo*) wprowadzić ugrupowanie sulfonamidowe [1]. Współpracownicy Domagka, Fritz Mietzsch i Josef Klarer, dokonali tego, a nowa pochodna wykazywała aktywność *in vivo*, zwłaszcza względem paciorkowców. Nowy lek został nawet przebadany na Hildegardzie - córce Domagka, a lek wprowadzono do lecznictwa w latach 30. XX w. pod nazwą *Prontosil rubrum* [1,40]. Zapoczątkował on rozwój sulfonamidów i wprowadzenie innych preparatów (np. sulfapyridyny w 1938 r., stosowanej w zwalczaniu zapaleniu płuc czy rzeżączki, sulfafiazolu w 1939 r., sulfaguaniidyny w zakażeniach przewodu pokarmowego w 1940 r.) [1,41-43]. Jednocześnie starano się poznać mechanizm działania sulfonamidów, a nie działać na oślep jak dotychczas. Dokonał tego D.D. Woods, wskazując na analogię strukturalną sulfonamidów do kwasu *p*-aminobenzoowego wykorzystywanego przez bakterie w syntezie kwasu foliowego [1,44].

Inną gałęzią chemioterapii jest wykrycie związków o działaniu bakteriobójczym lub bakteriostatycznym produkowanych przez mikroorganizmy. Pierwowzorem badacza mierzącego się z tą tematyką jest Rudolf Emmerich, choć jego badania nie przyniosły konkretnego rezultatu [1]. Przełomem w tym zakresie okazało się przypadkowe odkrycie penicyliny przez Alexandra Fleminga w 1928 r. Zaobserwował on zahamowanie wzrostu kolonii gronkowca złocistego na skutek działania kolonii pleśniaka. Badając dalej pleśń *Penicillium*, stwierdził istnienie substancji bakteriobójczej wydzielanej przez pleśniaka do pożywki. Substancja ta, nazwana penicyliną, okazała się mało toksyczna dla organizmów zwierzęcych, a hamowała wzrost licznych bakterii Gram dodatnich [1,45]. Kolejnego skoku w rozwoju penicylin dokonali w 1940 r. Howard Florey i Ernest Chain, którzy otrzymaną benzylopenicylinę przebadali w pierwszym badaniu klinicznym, a jednocześnie ustalili miarę leczniczą pod nazwą jednostki oksfordzkiej [1,46]. Dalsze prace nad penicylinami przyniosły potwierdzenie obecności siarki w jej strukturze, wskazanie, iż stosowany produkt jest mieszaniną kilku substancji (np. z *Penicillium notatum* wyizolowano penicyliny F, G, K i X) oraz szczegółowe poznanie budowy tychże [1,47]. Kolejnych kroków rozwojowych dla grupy penicylin dokonano:

- a) w 1953 r. przez otrzymanie odpornej na kwasy i nadającej się do podania doustnego penicyliny V (Brandl i Margreiter) [1,48]
- b) w 1959 r. przez syntezę kwasu 6-aminopenicylinowego, co otworzyło drogę do półsyntetycznych penicylin (Batchelor) [1,49].

Penicyliny okazały się skuteczne w zwalczaniu zaka-

żeń bakteriami Gram dodatnimi (zapalenie płuc, płonica, błonica, gorączka pługowa), nic więc dziwnego, iż poszukiwano analogicznych substancji wykazujących działanie względem bakterii Gram ujemnych.

Pierwszą taką substancją okazała się wyizolowana ze *Streptomyces griseus* - streptomycyna (Waksman, 1944 r.). Streptomycyna początkowo była aplikowana w zakażeniach bakteriami Gram dodatnimi i Gram ujemnymi. Dalsze badania wykazały jednak jej główną aktywność wobec bakterii Gram dodatnich, przede wszystkim wobec ziarniaków (np. *Streptococcus viridans* i enterokoków). Przede wszystkim jednak streptomycyna pozwalała zwalczać kwasoodpornego prątka wywołującego gruźlicę [1,50].

Dalsze odkrycia okazały się jedynie kwestią czasu. W 1947 r. Paul Burkholder odkrył bakterię *Streptomyces venezuelae* (z grupy *Streptomyces*), z której hodowli John Ehrlich wyizolował chloromycynę (chloramfenikol, detreomycyna) [1,51]. W 1948 r. Benjamin Duggar z płynu po hodowli *Streptomyces aureofaciens* wyizolował aureomycynę, będącą pierwowzorem innej ogromnej grupy chemioterapeutyków - tetracyklin [1,52]. W 1953 r. na drodze chemicznej redukcji aureomycyny otrzymano achromomycynę (Boothe) [1,53]. W 1950 r. z płynu po hodowli *Streptomyces rimosus* Finlay i Hobby wyizolowali terramycynę [1,54]. W 1955 r. Harned z hodowli *Streptomyces orchidaceus* wyodrębnił cykloserynę [1,55]. W 1957 r. Hamao Umezawa wyodrębnił kanamycynę z hodowli *Streptomyces kanamyceticus* [1,56]. W latach 60. wykryto gentamycynę w podłożu *Micromonospora purpurea* i *M. echinospora* (Einstein, 1963 r.) [1,57].

W Tabeli 1. zebrano kilka pozostałych grup antybiotyków i kluczowe dla ich rozwoju osiągnięcia naukowe. Trzeba podkreślić, iż wyizolowane substancje były w dalszych badaniach rozwijane i syntezowano ich analogi półsyntetyczne i syntetyczne. Podejście takie miało na celu ograniczenie działań niepożądanych, modyfikację postaci leku podanej pacjentowi (np. możliwość podania doustnego lub dożylnego) czy też wzmocnienie działania leczniczego. Jednocześnie, poza poszukiwaniem bakterii i grzybów produkujących potencjalne antybiotyki, zwrócono się w stronę świata zwierząt.

Innym kierunkiem badań okazało się poszukiwanie takich antybiotyków, które wykazywałyby jednocześnie inne działanie (np. przeciwnowotworowe), lub modyfikowanie antybiotyków i otrzymywanie takich, które nie występują w przyrodzie. Przykładem może być praca Hamao Umezawy, który w 1953 r. otrzymał sarkomycynę, antybiotyk hamujący wzrost nowotworów przeszczepialnych. Sarkomycyna okazała się jednak zbyt toksyczna, aby mogła znaleźć zastosowanie w leczeniu [1,58].

## 5. Historia syntezy leków przeciwnowotworowych

Zmorą współczesnej cywilizacji są choroby nowotworowe. Należy jednak podkreślić, iż zmiany nowotworowe były znane już w starożytności, a pierwsze próby leczenia nowotworów zanotowano w XIX w. (Lissauer, 1865 r., próba leczenia białaczki za pomocą arsenianu potasu) [1,79].

Ogromnym krokiem naprzód było zastosowanie z powodzeniem promieniotwórczości (odkrytej przez Antoine'a Becquerela) oraz promieniotwórczych pierwiastków polonu i radu (Sklodowska-Curie, Curie) [1,80-81].

Tabela 1. Pozostałe grupy antybiotyków i kluczowe dla ich rozwoju osiągnięcia naukowe.

Grupa antybiotyków	Wydarzenie	Źródło
Cefalosporyny	Izolacja cefalosporyny C z <i>Cephalosporium acremonium</i> (1948-1953)	[59]
	Synteza pierścienia cefalosporynowego (kwasu 7-aminocefalosporynowego), co umożliwiło syntezę cefalotyny (1961)	[60]
Karbapenemy	Wyodrębnienie tienamycyny ze <i>Streptomyces cattleya</i> (1979)	[61]
Antybiotyki polipeptydowe	Odkrycie tyrotrycyny (1939)	[62]
	Odkrycie aktynomycyny D (1940)	[63]
	Wyodrębnienie z żab <i>Bombina variegata</i> bombiny (1962)	[64]
	Wyodrębnienie melityny z jadu pszczołowego oraz ksenopsyny ze skóry żab <i>Xenopus laevis</i>	[65-66]
	Wyodrębnienie cekropiny z tkanek śmy	[67]
Aminoglikozydy	Izolacja naturalnie występujących streptomycyny, neomycyny (1949), gentamycyny, sisomycyny (1970), kanamycyny	[68-69]
	Synteza pochodnych półsyntetycznych: netelmicyny (1973), amikacyny, dibekacyny	[70]
Tetracykliny	Wyizolowanie ze szczepów promieniowca <i>Streptomyces aureofaciens</i> naturalnych: chlorotetracykliny, tetracykliny	[71-72]
	Synteza półsyntetycznych: doksykyliny (lata 60. XX w.), minocykliny, rolitetracykliny, metacykliny	[71-72]
Makrolidy	Izolacja z promieniowca <i>Saccharopolyspora erythraea</i> i badania nad erytromycynami A, B i C (1953)	[73]
	Rozwój makrolidów II generacji: azytromycyny (1980), roksytromycyny (1987), klarytromycyny (1980)	[74-76]
Linkozamidy	Odkrycie linkomycyny produkowanej przez bakterie z rodzaju <i>Streptomyces lincolnensis</i> (1964)	[77]
	Otrzymanie analogu półsyntetycznego - klindamycyny (1966)	[78]

Znaczący postęp obserwowano od 1946 r. dzięki pracom Goldmana, Rhodsa i Jacobsona [1,82-83]. Ze względu na ogromną liczbę leków przeciwnowotworowych, dalsze zestawienie oparto na podziale tychże ze względu na wykazywany mechanizm działania.

Jedną z podstawowych grup cytostatyków są środki alkilujące, blokujące podziały komórkowe poprzez przyłączenie do DNA. Działanie niektórych leków alkilujących polega także dodatkowo na blokowaniu enzymów odpowiedzialnych za naprawę DNA (np. karmustyna, lomustyna), a dakarbazyna działa dodatkowo jako antymetabolit purynowy. Przed zastosowaniem w

chemioterapii środki alkilujące były lepiej znane jako iperyt siarkowy („gaz musztardowy”) i broń chemiczna podczas I wojny światowej. Iperyty azotowe były pierwszymi środkami alkilującymi stosowanymi w medycynie. Goldman i in. rozpoczęli badania iperytów azotowych w 1942 r. i, po wstępnych badaniach na myszach, środki te zostały po raz pierwszy przetestowane na ludziach. Zastosowanie chlorowodoru bis(2-chloroetylo)metyloaminy (mechloretaminy, mustyny) i chlorowodoru tris(B-chloroetylo)aminy w leczeniu nowotworów powodowało zanikanie mas nowotworowych. Ze względu na tajemnicę związaną z programem gazu wojennego wyniki prac zostały opublikowane dopiero w 1946 r. Stanowiły jednak istotny krok w rozwoju farmakoterapii nowotworów [84-85].

Drugą grupą leków przeciwnowotworowych są inhibitory mitozy, obejmujące zarówno alkaloidy *Vinca* (np. winblastyna, winkrystyna i winorelbina), jak i taksany (np. paklitaksel, docetaksel).

Prototypowy taksan, paklitaksel, został odkryty w ramach programu National Cancer Institute, w ramach którego ekstrakty z tysięcy roślin przebadano pod kątem aktywności przeciwnowotworowej (1955 r.) [86-87]. Paklitaksel był początkowo otrzymywany z kory rzadkiego cisu pacyficznego *Taxus brevifolia*. Mając na uwadze aspekt ochrony środowiska zdecydowano się na wykorzystanie łatwo dostępnego prekursora, 10-deacetylobakatyiny III, pozyskiwanego z igieł cisu europejskiego *Taxus baccata* [88-89]. Inna pochodna, docetaksel, również otrzymywana jest półsyntetycznie z 10-deacetylobakatyiny III [90-91].

Alkaloidy barwinka winblastyna i winkrystyna były pierwszymi naturalnymi produktami, które weszły do użytku klinicznego jako środki przeciwnowotworowe. Zostały wyizolowane niezależnie z rośliny *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (wtedy znanej jako *Vinca rosea* L., skąd pochodzi nazwa zwyczajowa alkaloidów) przez dwie grupy badawcze na przełomie lat 50. i 60. XX wieku. Pierwszą grupę tworzyli Robert Noble i Charles Beer z University of Western Ontario, a drugą - Gordon Svoboda i in. z Eli Lilly Company. Grupa badawcza Noble'a faktycznie poszukiwała środków przeciwcukrzycowych i odkryła przeciwnowotworowe działanie winblastyny przypadkowo [92-93].

Trzecią dużą grupę cytostatyków stanowią inhibitory topoizomerazy I i II, które blokują kluczowe dla dalszej replikacji DNA enzymy. Blokerami topoizomerazy I są irinotekan oraz topotekan (pochodne kamptotecyny), natomiast lignany (np. etopozyd i tenipozyd) hamują topoizomerazę II. Jak opisano wyżej, od lat 40. poczyniono wielkie postępy w dziedzinie odkrywania antybiotyków. Badania nad antybiotykami i środkami przeciwnowotworowymi prowadzone w II poł. XX w. rzuciły światło na istnienie wielu rodzin inhibitorów zarówno topoizomerazy I, jak i topoizomerazy II, a same lata 60. przyniosły odkrycie kamptotecyn (Wall) czy antracyklin (Di Marco) [94-95]. Wskazanie pierwszych inhibitorów topoizomerazy i ich medycznego potencjału jako leków przeciwnowotworowych i antybiotyków poprzedza odkrycie samego enzymu (białko *Escherichia coli* omega) przez Jima Wanga w 1971 roku [96]. W 1976 roku Gellert i in. szczegółowo opisali bakteryjną gyrazę TopII DNA i omówili jej inhibicję pod wpływem kumaryny i chinolonów [97]. Obecnie inhibitory topoizomerazy są produktami naturalnymi wyekstrahowanymi z roślin (kamptotecyna, etopozyd) lub próbek bakteryjnych (doksorubicyna, indolokarbazol), jak też produktami syntezy organicznej (chinolony, indeno-

izochinolina) [98].

Czwartą ogromną grupą leków przeciwnowotworowych są antybiotyki o działaniu cytostatycznym. Wyróżnia się tutaj stabilizatory DNA (antracykliny), inicjatory przecięcia nici DNA (bleomycyna) lub związki alkilujące (mitomycyna). Mitomycyna została wykryta po raz pierwszy w 1955 r. w przesączu z hodowli *Streptomyces caespitosus* przez Toju Hata [118]. Bleomycyna została odkryta w 1966 r. przez Hamao Umezawę w przesączu z hodowli *Streptomyces verticillus* [100]. Wydaje się więc, iż na fali odkryć antybiotyków odkrywano skuteczne leki przeciwnowotworowe.

Historia antracyklin jest trochę bardziej rozbudowana. Daunorubicyna została odkryta na początku lat sześćdziesiątych XX w. Została ona wyizolowana ze szczepu *Streptomyces peucetius* przez Di Marco i in. (1963). Mniej więcej w tym samym czasie Dubost i in. (1963) również odkryli ten związek i nazwali go rubidomycyną. Wstępna aktywność wykazana w badaniach *in vivo* na myszach została potwierdzona u ludzi, a sam związek znajduje zastosowanie w leczeniu białaczek i chłoniaków [101-102]. Doksorubicyna, inny przedstawiciel antracyklin, została wyizolowana ze zmutowanego wariantu *S. peucetius* [103]. Modyfikacja chemiczna (obecność dodatkowej grupy hydroksylowej) w znacznym stopniu zwiększa skuteczność działania leku, zwłaszcza wobec guzów litych. Pierwsze antracykliny odniosły duży sukces i wytworzono wiele analogów, próbując znaleźć związki o ulepszonych zastosowaniach terapeutycznych. Do użytku wprowadzono m.in. epirubicynę i idarubicynę. Epirubicyna ma podobną aktywność do doksorubicyny, jednak zmniejszone kardiotoksyczne skutki uboczne [104]. Idarubicyna jest rozpuszczalną w tłuszczach odmianą daunorubicyny i jest biodostępna po podaniu doustnym [105]. Kilka grup badaczy skupiło się na zaprojektowaniu związków, które zachowałyby policykliczny aromatyczny chromofor antracyklin, co sprzyjałoby interkalacji do DNA i zastąpieniu reszty cukru prostymi łańcuchami bocznymi. Doprowadziło to do zidentyfikowania mitoksantronu, który jest klasyfikowany jako związek antracenodionowy [106]. Wykazano, że analogi disacharydowe zachowują aktywność przeciwnowotworową, dlatego są dalej badane pod kątem ich mechanizmu działania.

Reasumując, choć grupa leków przeciwnowotworowych może wykazywać różny mechanizm działania, to odkrywane były one na drodze poszukiwań antybiotyków. Nie ograniczono się jednak jedynie do izolacji substancji aktywnych, ale modyfikuje się chemicznie wyizolowane substancje, tak aby zwiększyć ich skuteczność leczniczą.

Ostatnią liczną grupą związków przeciwnowotworowych są antymetabolity. Podobnie jak w przypadku poprzednich klas związków, można wyróżnić kilka podgrup: inhibitory tetrahydrogenazy folianowej - antyfoliany (metotreksat, ralitrekseid, pemetrekseid) lub analogi strukturalne nukleozasad (antymetabolity pirymidynowe (cytarabina, gemcytabina) oraz purynowe (fludarabina, chlorodeoksyadenozyna)).

Historia antyfolianów zaczyna się od aminopteryny. Jej wprowadzenie w 1948 r. zostało przyjęte z wielkim entuzjazmem, gdy wykazano, że ten środek po raz pierwszy powoduje remisję ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci [107]. Chociaż remisje te były krótkotrwałe, działanie tego środka pozwoliło ustalić, że choroba ta jest

uleczalna. Z powodu nieprzewidywalnej toksyczności aminopteryny, lek ten został na początku lat pięćdziesiątych zastąpiony metotreksatem - antyfolianem słabszym niż aminopteryna, ale o korzystniejszym indeksie terapeutycznym. Zrozumienie mechanizmu działania metotreksatu ewoluowało powoli przez kolejne dziesięciolecia. Brak podstawowej wiedzy na temat biochemicznej i molekularnej farmakologii metotreksatu utrudniał prace nad kolejnymi generacjami antyfolianów [108-109]. Dopiero po blisko pół wieku inny antyfolian, pemetreksed, został zatwierdzony w 2004 roku do leczenia międzybłoniaka, a następnie niedrobnokomórkowego raka płuca. Od 2009 roku pralatreksat można aplikować w chłoniakach skóry z komórek T [110-111].

Antymetabolity są jedną z najstarszych grup terapeutycznych, bowiem już w latach 40. XX w. wykorzystywano je w zwalczaniu białaczki u dzieci. Jedną z najstarszych pochodnych jest azatiopryna, analog purynowy zaburzający syntezę DNA (Gertrude Elion i George Hitchings, którzy odkryli ją na fali poszukiwań analogu 6-merkaptopuryny w metabolicznie aktywnej, ale zamaskowanej formie) [112-113].

Robert Schwartz zbadał wpływ 6-merkaptopuryny na odpowiedź immunologiczną w 1958 roku i odkrył, że podawana królikom wraz z antygenami znacznie hamuje tworzenie przeciwciał [114]. Po pracach Medawara i Elion w odkryciu immunologicznych podstaw odrzucania przeszczepów oraz badaniach Schwartz nad 6-merkaptopuryną, Calne wprowadził 6-merkaptopurynę jako eksperymentalny lek immunosupresyjny do przeszczepów nerek i serca [115]. Kiedy Calne poprosił Elion o pokrewne związki do zbadania, zasugerowała azatioprynę, która okazała się lepsza niż związek wyjściowy (równie skuteczna, ale mniej toksyczna dla szpiku kostnego) [116-117]. Można więc powiedzieć, iż ta grupa leków przeciwnowotworowych w znaczący sposób przyczyniła się do rozwoju leków immunosupresyjnych. Podział na analogi purynowe i pirymidynowe oczywiście nierozłącznie jest związany z poznaniem budowy DNA [118-119].

## 6. Podsumowanie

W czasach najdawniejszych poznawano właściwości lecznicze surowców roślinnych, zwierzęcych i mineralnych. Uczono się dawkowania surowców i łączenia ich w preparaty złożone. Jednocześnie, na przestrzeni wieków wzbogacano warsztat chemiczny, dążąc do otrzymania surowców czy też substancji w postaci maksymalnie oczyszczonej. Rozwój chemii jako nauki pozwolił na identyfikację substancji aktywnych, poznanie ich szczegółowej budowy, a w dalszym etapie wskazanie mechanizmu działania. Jak pokazują przykłady leków przeciwbakteryjnych czy przeciwnowotworowych, odkrycia nowych leków częściej bywały dziełem przypadku niż efektem zaplanowanej pracy. Należy jednak z całą mocą podkreślić, iż odkrycia te okazały się przełomowe w rozwoju farmakoterapii, a nierzadko stanowiły bodziec do rozwoju innych nauk biomedycznych. O tym fakcie należy pamiętać, mając dodatkowo świadomość, iż wiele mechanizmów działania i przemian biochemicznych ksenobiotyków pozostaje dla nas zagadką. Obecnie, w dobie racjonalizacji wydatków związanych z odkryciem nowych leków, jak i czasochłonnością prowadzonych badań, coraz częściej środowisko naukowe zwraca się w kierunku chemii obliczeniowej i racjonalnego projektowania leków.

## Wkład autorski

Joanna Warguła jest jedynym autorem tej pracy.

## Konflikt interesów

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

## Odnosiniki literaturowe

1. Brzeziński, T.; *Historia medycyny*, Wyd. II; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, Polska, 1995; ISBN 83-200-184-3.
2. Jesus, A.; Bonhomme, V.; Evin, A.; Ivorra, S.; Soteras, R.; Salavert, A.; Antolín, F.; Bouby L. A morphometric approach to track opium poppy domestication. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, Art. No. 9778. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88964-4>.
3. Legrain, L. Royal Inscriptions and Fragments from Nippur and Babylon. *The Museum of the University of Pennsylvania* **1926**, *XV*.
4. Arabas, I. Z dziejów aptekarstwa. Czy Galen był aptekarzem? *Aptekarz Polski* **2011**, *61/39*, 46-49.
5. Widelski, J. Medycyna arabska. *Aptekarz Polski* **2009**, *36/14*. Available online: <https://www.aptekarzpolski.pl/wiedza/08-2009-mak-lekarski-i-opium/> (accessed on 13.10.2022).
6. Borucka, M. Wybrane osiągnięcia cywilizacji arabsko-muzułmańskiej. *NURT SVD*, **2013**, *Wydanie specjalne 2013*, 85-91.
7. Szumowski, W. *Historia medycyny filozoficznie ujęta*, 1st. ed.; Wydawnictwo Marek Derewecki, Kraków, Polska, 1935.
8. Stawarz, N. Alchemia: klucz do wszechwiedzy. Available online: <https://histmag.org/Alchemia-klucz-do-wszechwiedzy-18940> (accessed on 13.10.2022).
9. Matecka, E. Zanim pojawiła się chemia. Available online: <http://docplayer.pl/10767070-Zanim-pojawila-sie-chemia.html> (accessed on 13.10.2022).
10. Favier, J. *Wielkie odkrycia od Aleksandra do Magellana*, 1st ed.; Oficyna Wydawnicza Volumen, Warszawa, Polska, 1996.
11. Boyle, R. *The Sceptical Chymist*; 1st ed., J. Caldwell, Londyn, Anglia, 1661.
12. Jędrusiak, M. Kilka słów o flogistonie, czyli o tym, jak błędna teoria przyniosła nauce wiele pożytku. Available online: [http://www.deltami.edu.pl/temat/roznosci/historia\\_i\\_filozofia/2016/12/27/Kilka\\_slow\\_o\\_flogistonie/](http://www.deltami.edu.pl/temat/roznosci/historia_i_filozofia/2016/12/27/Kilka_slow_o_flogistonie/) (accessed on 13.10.2022).
13. Carl-Wilhelm-Scheele. Available online: <https://www.britannica.com/biography/Carl-Wilhelm-Scheele> (accessed on 13.10.2022).
14. Marggraf Andreas Sigismund. Available online: <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/Marggraf-Andreas-Sigismund;3937731.html> (accessed on 13.10.2022).
15. Krishnamurti, C.; Chakra Rao SSC, The isolation of morphine by Serturmer. *Indian J. Anaesth.* **2016**, *60* (11), 861-862.
16. Friedrich C., von Domarus C. Carl Friedrich Wilhelm Meissner (1792-1853) - Apotheker und Alkaloidfor-

- scher. *Die Pharmazie* **1998**, *53*, 67-73.
17. Leung, A.M.; Braverman, L.E.; Pearce, E.N. History of U.S. Iodine Fortification and Supplementation, *Nutrients* **2012**, *4* (11), 1740-1746. doi: 10.3390/nu4111740.
  18. Abel, A. The history of dyes and pigments: from natural dyes to high performance pigments. In *COLOUR DESIGN: THEORIES AND APPLICATIONS*, 2nd ed.; Best, J. Eds.; Woodhead Publishing, Sawston, Wielka Brytania, 2012; pp. 557-587.
  19. Kinne-Saffran, E.; Kinne, R.K. Vitalism and synthesis of urea. From Friedrich Wöhler to Hans A. Krebs. *Am. J. Nephrol.* **1999**, *19* (2), 290-294. doi: 10.1159/000013463.
  20. van den Belt, H. Why Monopoly Failed: The Rise and Fall of Société La Fuchsie. *Br. J. Hist. Sci.* **1992**, *25* (1), 45-63.
  21. Caro, H. XVII. On the formation of rosolic acid and rosaniline. *Lond. Edinb. Dublin Philos. Mag. J. Sci.* **1866**, *4* (32), 126-132. <https://doi.org/10.1080/14786446608644138>.
  22. Corbeil, M.-C.; Charland, J.-P.; Moffatt, E.A. The Characterization of Cobalt Violet Pigments. *Stud. Conserv.* **2002**, *47* (4), 237-249.
  23. Kirimura, K.; Gunji, H.; Wakayama, R.; Hattori, T.; Ishii, Y. Enzymatic Kolbe-Schmitt reaction to form salicylic acid from phenol: enzymatic characterization and gene identification of a novel enzyme, Trichosporon moniliiforme salicylic acid decarboxylase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *394* (2), 279-284. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.154.
  24. Smith, P.W.G.; Tatchell A.R. Phenols In *Aromatic Chemistry: Organic Chemistry for General Degree Students*, 1st. ed., Pergamon, Oxford, Wielka Brytania, 1969; pp. 79-104.
  25. Marson, P.; Pasero, G. The Italian contributions to the history of salicylates. *Reumatismo* **2006**, *8* (1), 66-75. doi: 10.4081/reumatismo.2006.66.
  26. Sneader, W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ* **2000**, *32* (7276), 1591-1594. doi: 10.1136/bmj.321.7276.1591.
  27. Rinsema, T.J. One Hundred Years of Aspirin. *Med. Hist.* **1999**, *43*, 502-507.
  28. Renslo, A.R. Antimalarial Drug Discovery: From Quinine to the Dream of Eradication. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4* (12), 1126-1128. doi: 10.1021/ml4004414.
  29. Greenwood, D. The quinine connection. *J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *30* (4), 417-427. doi: 10.1093/jac/30.4.417
  30. Schweitzer, H. The Influence of Sir William Henry Perkin's Discovery Upon Our Science. *Science* **1906**, *24* (6), 481-488.
  31. Podlewski, J.K.; Chwalibogowska-Podlowska, A. *Leki współczesnej terapii*, 17 ed.; Split Trading, Warszawa, Polska, 2005. ISBN 83-85632-82-4.
  32. Schultz, M.P. The use of amidopyryne in rheumatic fever. *Arch Intern Med (Chic)* **1931**, *48* (6), 1138-1155. doi:10.1001/archinte.1931.00150070076006.
  33. Otterness, I.G. The Discovery of Drugs to Treat Arthritis: A Historical View In *The Search for Anti-Inflammatory Drugs*, Merluzzi, V.J., Adams, J. Eds.; Birkhäuser, Szwajcaria, 2012, pp. 1-26.
  34. Petermann, H.; Goerig, M. History of anesthesia: From narcosis to perioperative homeostasis. *Anaesthesist* **2016**, *65* (10), 787-808. doi: 10.1007/s00101-016-0223-y.
  35. Robinson, D.H.; Toledo, A.H. Historical development of modern anesthesia. *J. Invest. Surg.* **2012**, *25* (3), 141-149. doi: 10.3109/08941939.2012.690328.
  36. Butler, T.C. The introduction of chloral hydrate into medical practice. *Bull. Hist. Med.*, **1970**, *44* (2), 168-172.
  37. Johnson, A.S. Paraldehyde for the Control of Pain and Convulsive States. *N. Engl. J. Med.* **1934**, *210*, 1065-1067. doi: 10.1056/NEJM193405172102005.
  38. Maruta, H. From chemotherapy to signal therapy (1909-2009): A century pioneered by Paul Ehrlich. *Drug Discov. Ther.* **2009**, *3* (2), 37-40.
  39. Gelpi, A.; Gilbertson, A.; Tucker, J.D. Magic bullet: Paul Ehrlich, Salvarsan and the birth of venereology. *Sex. Transm. Infect.* **2015**, *91* (1), 68-69. doi: 10.1136/sextrans-2014-051779.
  40. Farmacja Współczesna, Nr 3, Warszawa, 1938 r. online: [https://jbc.bj.uj.edu.pl/Content/325241/PDF/NDIG\\_CZASO13803\\_1938.pdf](https://jbc.bj.uj.edu.pl/Content/325241/PDF/NDIG_CZASO13803_1938.pdf) (accessed on 17.10.2022)
  41. Marriott, H.L. Sulphapyridine And Pneumococcal Infections. *Br. Med. J.* **1939**, *2* (4114), 944-947.
  42. Rouf, A.; Tanyeli, C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 911-927. doi:10.1016/j.ejmech.2014.10.058.
  43. Smyth, C.J.; Finkelstein, M.B.; Gould, S.E.; Koppa, M.D.; Leeder, F.S. Acute Bacillary Dysentery (Flexner): Treatment with Sulfaguanidine and Succinylsulfathiazole. *J. Am. Med. Ass.* **1943**, *121* (17), 1325-1330. doi:10.1001/jama.1943.02840170009003.
  44. Potty, V.H.; Tamhane, D.V. Action of Sulfanilamide on *Ochromonas malhamensis*. *J. Protozoology* **1968**, *15* (2), 262-268. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1968.tb02120.x>.
  45. Tan, S.Y.; Tatsumura, Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* **2015**, *56* (7), 366-367. doi: 10.11622/smedj.2015105.
  46. Lobanovska, M.; Pilla, G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J. Biol. Med.* **2017**, *90* (1), 135-145.
  47. Ory, E.M.; Meads, M.; Finland, M. Penicillin x: comparison with penicillin G with respect to sensitivity of pathogenic organism and serum level. *JAMA* **1945**, *129* (4), 257-261. doi:10.1001/jama.1945.02860380015004.
  48. Oral Administration of Penicillin. *N. Engl. J. Med.* **1955**, *253*, 789-790. doi: 10.1056/NEJM195511032531811.
  49. Batchelor, F.R.; Doyle, F.P.; Nayler, J.H.C.; Rolinson, G.N. 6-Aminopenicillanic Acid in Penicillin Fer-

- mentations. *Nature* **1959**, *183*, 257-258.
50. Streptomycin. Available online: <https://www.britannica.com/science/streptomycin> (accessed on 09.11.2021).
51. Ehrlich, J.; Gottlieb, D.; Burkholder, P.R.; Anderson, L.E.; Pridham, T.G. *Streptomyces venezuelae*, n. sp., the source of chloromycetin. *J. Bacteriol.* **1948**, *56* (4), 467-477. doi: 10.1128/jb.56.4.467-477.1948.
52. Duggar, B.M. Aureomycin; a product of the continuing search for new antibiotics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, *51* (Art. 2), 177-181. doi: 10.1111/j.1749-6632.1948.tb27262.x.
53. Boothe, J.H.; Morton, J.; Petisi, J.P.; Wilkinson, R.G.; Williams, J.H. Tetracycline. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (18), 4621. <https://doi.org/10.1021/ja01114a535>.
54. Finlay, A.C.; Hobby, G.L.; P'an, S.Y.; Regna, P.P.; Routien, J.B.; Seeley, D.B.; Shull, G.M.; Sobin, B.A.; Solomons, I.A.; Vinson, J.W.; Kane, J.H. Terramycin, a new antibiotic. *Science* **1950**, *111* (2874), 85. doi: 10.1126/science.111.2874.85.
55. Harned, R.L.; Hidy, P.H.; La Baw, E.K. Cycloserine. I. A preliminary report, *Antibiot. Chemother. (Northfield)*, **1955**, *5* (4), 204-205.
56. Umezawa, H.; Ueda, M.; Maeda, K.; Yagishita, K.; Kondō, S.; Okami, Y.; Utahara, R.; Ōsato, Y.; Nitta, K.; Takeuchi, T. Production and isolation of a new antibiotic: kanamycin. *J Antibiot (Tokyo)* **1957**, *10* (5), 181-188.
57. Weinstein, M.J.; Leudemann, G.M.; Oden, E.M.; Wagman, G.H. Gentamycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. *Antimicrob. Agents Chemother. (Bethesda)* **1963**, *161*, 1-7.
58. Umezawa, H.; Takeuchtti, T.; Nitta, K.; Yamamoto, T.; Yamakoka, S. Sarkomycin, an anti-tumor substance produced by streptomyces. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1953**, *6* (2), 101.
59. Bo, G. Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins. *CMI Clin. Microbiol. Infect.* **2000**, *6* (3), 6-8.
60. Lodger, B.; Newton, G.G.; Abraham, E.P. The cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives. *Biochem. J.* **1961**, *79* (2), 408-416. doi: 10.1042/bj0790408.
61. Kahan, J.S.; Kahan, F.M.; Goegelman, R.; Currie, S.A.; Jackson, M.; Stapley, E.O.; Miller, T.W.; Miller, A.K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H.B.; Birnbaum, J. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. 1. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot.* **1979**, *32* (1), 1-12.
62. Hotchkiss, R.D.; Dubos, R. Bactericidal fractions from an aerobic sporulating bacillus. *J. Biol. Chem.* **1940**, *136* (3), 803-804.
63. Waksman, S.A.; Geiger, W.B.; Reynolds, D.M. Strain Specificity and Production of Antibiotic Substances: VII. Production of Actinomycin by Different Actinomycetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1946**, *32* (5), 117-120. doi: 10.1073/pnas.32.5.117.
64. Bagnicka, E.; Józwiak, A.; Strzałkowska, N.; Krzyżewski J.; Zwierzchowski, L. Antimicrobial peptides - outline of the history of studies and mode of action. *Medycyna Weterynaryjna - Vet. Med-Sci Prac.* **2011**, *67* (7), 444-448.
65. Habermann, E.; Reiz, K.G. On the biochemistry of bee venom peptides, melittin and apamin. *Biochem. Z.* **1965**, *343* (2), 192-203.
66. Akari, K.; Tachibana, S.; Uchiyama, M.; Nakajima, T.; Yasuhara, T. Isolation and Structure of a New Active Peptide Xenopsin on Rat Stomach Strip and Some Biogenic Amines in the Skin of *Xenopus laevis*. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23* (12), 3132-3140. <https://doi.org/10.1248/cpb.23.3132>.
67. Hultmark, D.; Engström, A.; Bennich, H.; Kapur, R.; Boman, H.G. Insect immunity: isolation and structure of cecropin D and four minor antibacterial components from *Cecropia pupae*. *Eur. J. Biochem.* **1982**, *127* (1), 207-217. doi: 10.1111/j.1432-1033.1982.tb06857.x.
68. Neomycin. Available online: <https://www.britannica.com/science/neomycin> (accessed on 10.11.2021)
69. Weinstein, M.J.; Marquez, J.A.; Testa, R.T.; Wagman, G.H.; Oden, E.M.; Waitz, J.A. Antibiotic 6640, a new Micromonospora-produced aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiot.* **1970**, *23* (11), 551-554. doi:10.7164/antibiotics.23.551.
70. Fischer, J.; Ganellin, C.R. *Analogue-based Drug Discovery*; John Wiley & Sons, 2006. pp. 507. ISBN 9783527607495.
71. Doxycycline. Available online: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00254> (accessed on 13.10.2022).
72. Shukla, S.J.; Sakamuru, S.; Huang, R.; Moeller, T.A.; Shinn, P.; Vanleer, D.; Auld, D.S.; Austin, C.P.; Xia, M. Identification of clinically used drugs that activate pregnane X receptors. *Drug Metab. Dispos.* **2011**, *39* (1), 151-159.
73. Patent US 2653899. Bunch R.L.; Mcguire J.M. *Erythromycin, its salts, and method of preparation*, Eli Lilly and Company.
74. Jelic, D.; Antolovic, R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. *Antibiotics (Basel)* **2016**, *5* (3), Art. No. 29. doi: 10.3390/antibiotics5030029.
75. Puri, S.K.; Lassman, H.B. Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. *J. Antimicrob. Chemother.* **1987**, *20* Suppl B, 89-100. doi: 10.1093/jac/20.suppl\_b.89.
76. Greenwood, D. *Antimicrobial drugs: chronicle of a twentieth century medical triumph*, 1 ed., Oxford University Press, Oxford, pp. 239. ISBN 9780199534845.
77. Mac Load, A.J.; Ross, H.B.; Ozere, R.L.; Digout, G.; van Rooyen, C.E. Lincomycin: A New Antibiotic Active Against Staphylococci and Other Gram-Positive Cocci: Clinical and Laboratory Studies. *Can. Med. Assoc. J.*, **1964**, *91*, 1056-1960.
78. Smieja, M. Current indications for the use of clindamycin: A critical review. *Can. J. Infect. Dis.* **1998**, *9* (1), 22-28. doi: 10.1155/1998/538090.



79. Hall, T.C. Chemotherapy of Cancer. *N. Engl. J. Med.* **1962**, *266*, 129-134. doi: 10.1056/NEJM196201182660306.
80. The Science Behind Radiation Therapy. Available online: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6151.00.pdf> (accessed on 13.10.2022).
81. Radium - a key element in early cancer treatment. Available online: [https://www.rsc.org/images/Dronsfield\\_tcm18-200827.pdf](https://www.rsc.org/images/Dronsfield_tcm18-200827.pdf) (accessed on 13.11.2022).
82. Bonadonna, G. Does chemotherapy fulfill its expectations in cancer treatment? *Ann. Oncol.* **1990**, *1* (1), 11-21. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a057665.
83. Colvin, M. *Alkylating Agents In Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed.; Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Bast, R.C.Jr., Gansler, T.S., Holland, J.F., Frei, E., Eds.; Hamilton (ON): BC Decker; Ontario, Canada, 2003.
84. Goldman, R.; Egeberg, R.O.; Ware, E.R.; Evans, E.R.; Fishkin, B.G., Clinical experience with nitrogen mustard therapy. *Arch. Intern. Med. (Chic)* **1948**, *82* (2), 125-139. doi: 10.1001/archinte.1948.00220260015002.
85. Spurr, C.L.; Smoth, T.R.; Block, M.; Jacobson, L.O. The role of nitrogen mustard therapy in the treatment of lymphomas and leukemias. *Am. J. Med.* **1950**, *8* (6), 710-723. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(50\)90095-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(50)90095-7).
86. Goodman, J.; Walsh, V. *The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug*, Cambridge University Press, Wielka Brytania, 2001. ISBN 978-0-521-56123-5.
87. Taxol® (NSC 125973). Available online: [https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/success\\_stories/s2\\_taxol.htm](https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/success_stories/s2_taxol.htm) (accessed on 13.10.2022)
88. Malik, S.; Cusidó, R.M.; Mirjalili, M.H.; Moyano, E.; Palazón, J.; Bonfil, M. Production of the anticancer drug taxol in *Taxus baccata* suspension cultures: A review. *Proc. Biochem.* **2011**, *46* (1), 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2010.09.004>.
89. Talebi, M.; Ghassempour, A.; Talebpour, Z.; Rassouli, A.; Dolatyari, L. Optimization of the extraction of paclitaxel from *Taxus baccata* L. by the use of microwave energy. *J. Sep. Sci.* **2004**, *27* (13), 1130-1136. doi: 10.1002/jssc.200401754.
90. van Hoesel, Q.G.C.M.; Verweij, J.; Catimel, G.; Clavel, M.; Kerbrat, P.; van Oosterom, A.T.; Kerger, J.; Tursz, T.; van Glabbeke, M.; van Pottelsberghe, C.; le Bail, N.; Mouridsen, H. Phase II study with Docetaxel (Taxotere®) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. *Ann. Oncol.* **1994**, *5*, 539-542.
91. Lavelle, F.; Gueritte-Voegelein, F.; Guenard, D. Taxotere: from yew's needles to clinical practice. *Bull. Cancer* **1993**, *80* (4), 326-338.
92. Noble, R.L.; Beer, C.T.; Cutts, J.H. Role of chance observations in chemotherapy: *Vinca rosea*. *Ann NY Acad Sci* **1958**, *76*, 882-894.
93. Svoboda, G.H.; Neuss, N.; Gorman, M. Alkaloids of *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don.) V. Preparation and characterization of alkaloids. *J. Am. Pharm. Ass.* **1959**, *48* (11), 659-666. <https://doi.org/10.1002/jps.3030481115>.
94. Wall, M.E.; Wani, M.C.; Cook, C.E.; Palmer, K.H.; McPhail, A.T.; Sim, G.A. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (16), 3888-3890. <https://doi.org/10.1021/ja00968a057>.
95. Di Marco, A.; Gaetani, M.; Dorigotti, L.; Soldati, M.; Bellini, O. Daunomycin: A New Antibiotic with Antitumor Activity. *Tumori J.* **1963**, *49* (3), 203-217. <https://doi.org/10.1177/030089166304900305>.
96. Wang, J.C. Interaction between DNA and an *Escherichia coli* protein omega. *J. Mol. Biol.* **1971**, *55* (3), 523-533. doi: 10.1016/0022-2836(71)90334-2.
97. Gellert, M.; O'Dea, M.H.; Itoh, T.; Tomizawa, J. Novobiocin and coumermycin inhibit DNA supercoiling catalyzed by DNA gyrase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1976**, *73* (12), 4474-4478. doi: 10.1073/pnas.73.12.4474.
98. Mastrangelo, S.; Attina, G.; Triarico, S.; Romano, A.; Maurizi, P.; Ruggiero, A. The DNA-topoisomerase Inhibitors in Cancer Therapy. *Biomed. Pharmacol. J.* **2022**, *15* (2), 553-562.
99. Hata, T.; Hoshi, T.; Kanamori, K.; Matsumae, A.; Sano, Y.; Shima, T.; Sugawara, R. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*. I. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1956**, *9* (4), 141-146.
100. Umezawa, H.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Okami, Y. New antibiotics, bleomycin A and B. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1966**, *19* (5), 200-209.
101. Dubost, M.; Ganter, P.; Maral, R.; Ninet, L.; Pinnert, S.; Preudhomme, J.; Werner, G.H. Rubidomycin: a new antibiotic with cytostatic properties. *C R Hebd Seances Acad. Sci.* **1963**, *257*, 1813-1815.
102. Daunorubicin. Available online: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00694> (accessed on 17.10.2022)
103. Nakano, I.; Soe, C.Z.; Codd, R. Isolation of doxorubicin from a bacterial culture using immobilised metal ion affinity chromatography. *RSC Advances*, **2015**, *5*(58), 46437-46442.
104. Bonfante, V.; Bonadonna, G.; Villani, F.; Mrtini, A. Preliminary clinical experience with 4-epidoxorubicin in advanced human neoplasia. *Rec. Res. Cancer Res.* **1980**, *74*, 192-199. doi:10.1007/978-3-642-81488-4\_24.
105. Buckley, M.M.; Lamb, H.M. Oral idarubicin. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of haematological malignancies and advanced breast cancer. *Drugs Aging* **1997**, *11* (1), 61-86. doi: 10.2165/00002512-199711010-0000.
106. White, R.J.; Durr, F.E. Development of mitoxantrone. *Invest. New Drugs* **1985**, *3* (2), 85-93. doi: 10.1007/BF00174154.
107. Farber, S.; Diamond, L.K.; Mercer, R.D.; Sylvester, R.F. Jr.; Wolff, J.A. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin).

- N. Engl. J. Med.* **1948**, 238, 787-793. doi: 10.1056/NEJM194806032382301.
108. Weinblatt, M.E. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Quarter Century of Development. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* **2013**, 124, 16-25.
109. Huennekens, F.M. The methotrexate story: a paradigm for development of cancer chemotherapeutic agents. *Adv. Enzyme Regul.* **1994**, 34, 397-419. doi: 10.1016/0065-2571(94)90025-6.
110. Manegold, C. Pemetrexed (Alimta, MTA, multitargeted antifolate, LY231514) for malignant pleural mesothelioma. *Semin. Oncol.* **2003**, 30 (4 Suppl 10), 32-36. doi:10.1016/S0093-7754(03)00283-5.
111. Rossi, A.; Ricciardi, S.; Maione, P.; de Marinis, F.; Gridelli, C. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. *Lung Cancer* **2009**, 66 (2), 141-149. doi:10.1016/j.lungcan.2009.06.006.
112. Vardanyan, R.; Hruby, V. Immunopharmacological Drugs In *Synthesis of Best-Seller Drugs*, 1st ed., Academic Press, USA, 2016, pp. 549-572.
113. Antimetabolites for Cancer: Effects, Benefits, Risks. Available online: <https://www.webmd.com/cancer/antimetabolite-medications-overview> (accessed on 10.11.2021).
114. Schwartz, R.; Stack, J.; Dameshek, W. Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1958**, 99 (1), 164-167. doi:10.3181/00379727-99-24281.
115. Calne, R.Y. The rejection of renal homografts. *The Lancet* **1960**, 275 (7121), 417-418. doi:10.1016/S0140-6736(60)90343-3.
116. Elion, G. The purine path to chemotherapy. *Science* **1989**, 244 (4900), 41-47. doi:10.1126/science.2649979.
117. Patel, A.A.; Swerlick, R.A.; McCall, C.O. Azathioprine in dermatology. The past, the present, and the future. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, 55 (3), 369-389. doi:10.1016/j.jaad.2005.07.059.
118. Chemical structure of DNA discovered. Available online: <https://www.history.com/this-day-in-history/watson-and-crick-discover-chemical-structure-of-dna> (accessed on 14.10.2022).
119. The Discovery of the Double Helix, 1951-1953. Available online: <https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/sc/feature/doublehelix> (accessed on 14.10.2022).