



Dormán György

■ TargetEx Kft., SZTE Gyógyszerésztudományi Kar

A kombinatorikus kémia tündöklése, hanyatlása és újjászületése

Hatása a modern gyógyszerkutatásra | III. rész

Cikksorozatunkat Furka Árpád professzornak ajánljuk közelgő 90. születésnapjára a kombinatorikus kémia történetében betöltött, nemzetközileg elismert, úttörő szerepéért.

Négyrészes sorozatunkban a gyógyszerkutatás elmúlt 25 évében komoly szerepet játszó kombinatorikus kémia felmerülését, virágzását, hanyatlását, végül újjászületését kívánjuk bemutatni kitekintéssel a hazai szakmai műhelyek hozzájárulására is.

Hazai szakmai műhelyek

A magyar kutatók, egyetemek, gyógyszergyárak és vállalkozások nagymértékben hozzájárultak a kombinatorikus kémia és a nagy áteresztőképességű biológiai szűrés gyors fejlődéséhez és térhódításához.

Hazai egyetemek

A hazai egyetemi és akadémiai kutatóműhelyek között első hely illeti meg az ELTE TTK Szerves Kémiai Tanszék Peptidkémiai Kutatócsoportját, ahol Furka Árpád professzor munkatársaival a kombinatorikus kémia alaptechnológiájának számító osztásos-keveréses peptidszintézist fejlesztette ki, majd kidolgozta a string- („zsinór”) szintézist. (Ezeket sorozatunk első részében bemutattuk).

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán Fülöp Ferenc és munkatársai korábbi szintetikus kutatásaikban keletkező vegyületekből, ill. célzott könyvtárszintézisekből [1,2] (**1. ábra**) létrehoztak egy többzetes molekulabankot, ami számos gyógyszerkutatási projektben eredményezett aktív vegyületeket.

A Debreceni Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén Patonay Tamás (1951–2015) hasonló többzetes kereshető molekulabankot hozott létre szintetikus munkáiból.

Hazai gyógyszergyárak

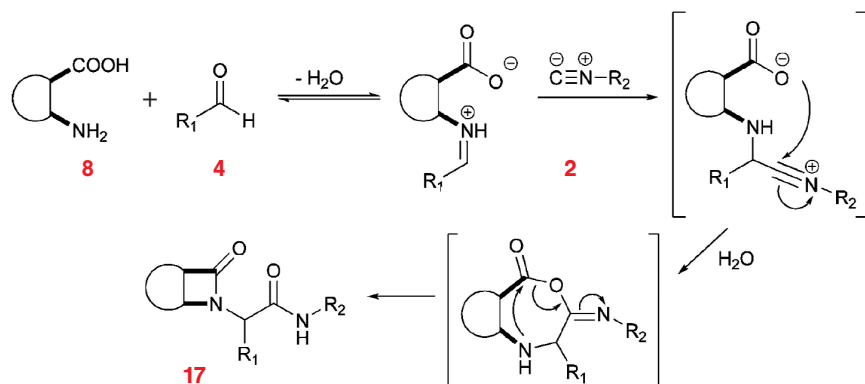
Hazai gyógyszergyáraink hamar felismerték a kombinatorikus kémiában rejlő lehetőségeket.

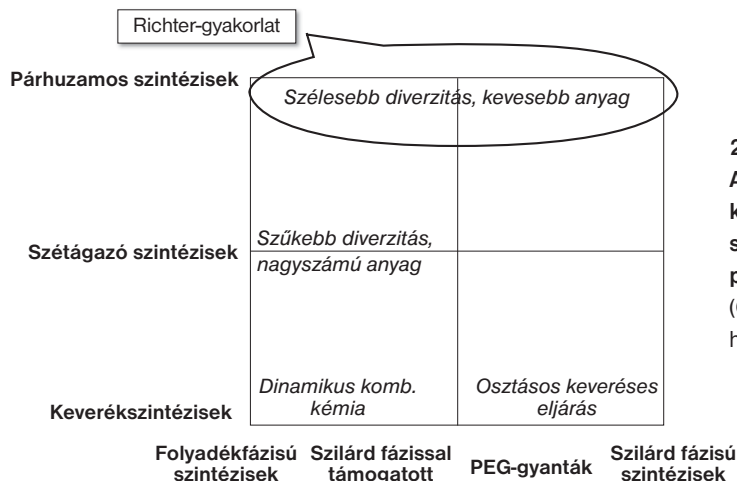
Chinoin/Sanofi Gyógyszergyár. 1994-ben, egy nemzetközi gyógyszerkémiai szimpóziumot követően, Arányi Péter kezdeményezésére Bata Imre vállalta el, hogy kombinatorikus kémiai módszerekkel bővítsa a Chinoin frissen létrehozott vegyülettárát. A kezdetben manuális szintézisek sikerén felbuzdulva 1997-ben szintetikus kapacitást építettek ki egy német SYRO

robot megvásárlásával, mellyel 60 párhuzamos reakciót lehetett végrehajtani szilárd hordozón vagy oldatban. 2004-ben sorozatos összeolvadások után létrejött a Sanofi-Aventis, Európa legnagyobb gyógyszergyára, így ennek megfelelő méretű közös Molekulabankkal rendelkezett. Miután az Aventis korábban felvásárolta a Seletride kombikem-céget, valamint már rendelkezett egy teljesen automatizált oldatfázisú szintézisekkel foglalkozó csoporttal, így a budapesti helyszín elvesztette létjogosultságát. A Chinoin-csoport Hermez István (1944–2011) közreműködésével a kombinatorikus kémia első hazai, magyar nyelvű összefoglaló műveit jelentette meg, [3,4,5,8] amit 2011-ben egy újabb követett. [6]

A Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt. 1997-ben hozta létre kombinatorikus kémiai kutatócsoportját Greiner István irányításával. [7,8] Ebben az évben szereztek be egy Tecan automata szintetizátort, amit később kibővítettek a bepárláshoz szükséges centrifugál-vákuumbepárlóval és az analitikai-tisztítást segítő HP-Gilson kombinált HPLC–MS rendszerrel. Számos új szintézist dolgoztak ki szilárd hordozón és folyadékfázisban, amelyek alkalmas voltak az automata szintetizátoron történő könyvtár szintézisre. [9–12] A későbbiekben a már megszerzett tapasztalatok alapján kidolgozták a kombinatorikus kémiai mátrixot (**2. ábra**), mely szemléletesen ábrázolja a kombinatorikus kémia alkalmazási fajtáinak egymáshoz való viszonyát, és amely egyetemi oktatási anyag részét is képezi már (BME gyógyszer-vegyésszmérnöki MSc). A kombinatorikus kémia ma a Richter K+F területén mindennapos; [13–15] hasznosságát mi sem bizonyítja jobban, mint hogy a ma már „blockbuster” cariprazine kutatásának során is alkalmazták. [16,17]

1. ábra. 17 tagszámú bi- és triciklusos β -laktám-könyvtár előállítása vizes közegben (Kanizsai et al. [2])





2. ábra. A Richter Gedeon kombinatorikus szintézisének portfóliója (Greiner István hozzájárulásával)

Ezzel párhuzamosan Keserő György és munkatársai virtuális szűrési kapacitást építettek ki, ami egyrészt a könyvtárak korai ADMETox-jellemzését [18,19] és a CNS-aktivitás [20] becslését célozta meg, másrészt elsőként valósították meg fehérjecélpontok 3D szerkezetalapú szűrését [21] Magyarországon. Ez utóbbi módszer számos célpont esetén aktív vegyületet eredményezett, és jól kiegészíti a nagy áteresztőképességű biológiai szűrést. [22]

Hazai vállalkozások

A 90-es évek vége felé a nagy farma-cégek egymás után alapítottak kombinatorikus kémiai csoportokat abból a célból, hogy a cég profiljába vágó régi és új célpontok farmakológiailag releváns kémiai terét lefedjék. Az előállított relatíve kis, ill. közepes méretű könyvtárak izolált, egyedi molekulákat tartalmaztak, nem pedig keverékeket, és elsősorban folyadékfázisú párhuzamos szintézissel állították elő ezeket.

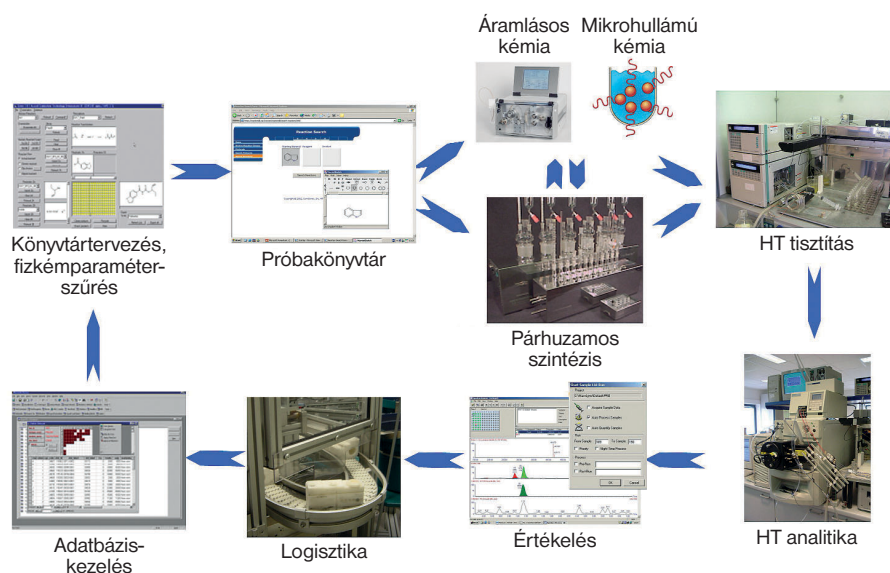
A könyvtárszintézisek egy részét kihelyezték kisebb CRO (Contract Research Organization) cégekbe, amelyekkel elsősorban FTE-alapon szerződtek, azaz adott számú vegyészeti időtartamra „szerződtek”.

A 90-es években így létrehozott kombinatorikus kémiai vállalkozásokkal (pl. Trega, Arqule, Pharmacopeia, ChemDiv) párhuzamosan Magyarországon is megjelenek hasonló vállalkozások.

ComGenex/AMRI/ComInnex. A hazai szintén kiemelt helyet foglal el ez az egymáshoz köthető 3 vállalkozás. Az 1993-ban Európában elsőként alapított ComGenex (CGX) a 2000-es évek elejére a világ egyik vezető kombinatorikus kémiai cégévé nőtte ki magát. Az alapító, Darvas Ferenc és munkatársai a folyadékfázisú párhuzamos szintézis technológiáját komplex rendszerré („molekulagyárrá”) fejlesztették (CMT: ComGenex Mátix Technológia), [23,24] ami robotokkal, párhuzamos reak-

3. ábra. A ComGenex folyadékfázisú párhuzamos szintézisrendszere (1997–2006)

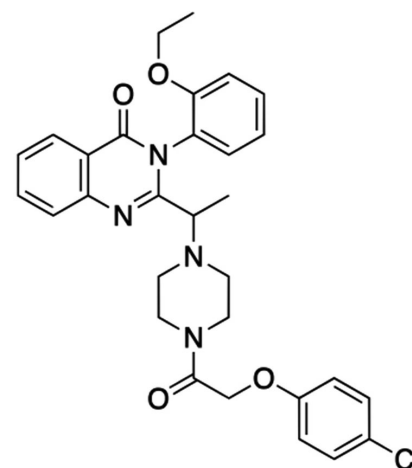
Forrás: Darvas Ferenc előadása, Vegyészkonferencia, 2011, Sopron



torblokkokkal, nagy áteresztőképességű (HT) tisztítással, analitikával, [25] logisztikával, központi adatbázissal és predikciós szakértői rendszerekkel támogatott, nagy hatékonyságú szintézisrendszer volt (3. ábra).

A ComGenex számos gyógyszeripari céggel (Bayer, Merck stb.) kötött exkluzív együttműködési szerződést, mely során több millió vegyületet állítottak elő.

A kombinatorikus kémiai cégek nem exkluzív („nyílt”) molekulakönyvtáraik adatbázisait elérhetővé tették. Ezekből a biológiai szűréssel foglalkozó cégek „szemelgethettek” („cherry-picking”). A ComGenex vegyületkönyvtára (kb. 200 000 vegyület) a „medchem tractability” (gyógyszer-kémiai alkalmasság) szempontjából az egyik legjobb volt 23 további vendorkönyv-



4. ábra. Erastin/ CGX596987 antitumor-hatású vegyület

tárral összehasonlítva 2004-ben. [26] A többmilliók könyvtárból a partnerek számos biológiai aktív vegyületet azonosítottak. Közülük a legismertebb az antitumor-hatású, apoptózist indukáló, CGX596987 kódú kinazolonszármazék, amely Erastin néven vált ismertté [27] (4. ábra).

A CGX-könyvtárból 2D/3D kemoinformatikai módszerekkel számos fókuszált könyvtárat választottak ki, melyek közül említésre méltó a kinázcsaládra fókuszált, ill. a specifikus foszfatidilinozitol-3-kinázgátló könyvtár, amely számos aktív vegyületet eredményezett. [28,29] A CGX molekulabankjának *in silico* kiterjesztése által prediktált metabolitokat és retrometabolitokat (prodrugokat), ill. T. Fujita (Kiotói Egyetem) professzor útmutatásai alapján bioizosztér/bioanalóg helyettesítéseket tartalmazó könyvtárakat kínáltak partnereiknek. [30] A molekulabank folyamatos bővítése során nagyszámú új molekulás vázat tartalmazó könyvtárat állítottak elő.



Közülük számos víz új, szintetikus megoldásokat igényelt. [31–33]

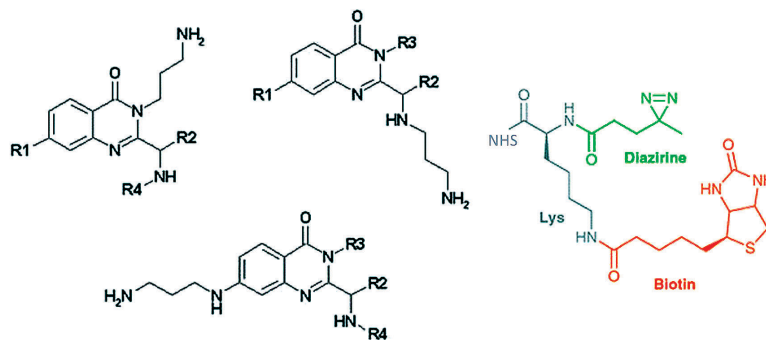
A kémiai genomika előtérbe kerülésével komoly érdeklődés irányult a sejtesszében aktivitást mutató vegyületek azonosítására és egy lépésben történő célfehérje-azonosításra. Ennek érdekében a CGX kutatói célfehérjék fotokovalens jelzésére alkalmas fotoreaktív csoportokat (diazirin, benzofenon) vezettek be a kismolekulákba kombinatorikus módon elhelyezett pánván (linkeren) keresztül, és ún. fotomarker-könyvtárakat hoztak létre. [34,35] A koncepció 10 évvel előzte meg a hasonló célú, Cravatt és munkatársai által tervezett multifunkcionális, fotoreaktív-könyvtárakat [36] (5. ábra).

A pánvázott könyvtár másik alkalmazásában a vegyületeket reaktív üveg mikroszkóplemezre horgonyozták ki („rányomtatták”). Az így nyert kémiai mikrosorokkal a sejtet alkotó fehérjék sokaságának és kismolekulák sokaságának párhuzamos kölcsönhatás-vizsgálatát végezték uniformizált körülmények között. [37]

2006-ban a ComGenexet megvásárolta az amerikai AMRI cég, majd miután 2012-ben magyarországi telephelyét megszüntette, a korábbi tulajdonos a régi szakmai törzsgárdát a ComInnex vállalkozásába integrálta. A ComInnex a könyvtárszintézis új követelményeihez igazodva a ThalesNano által kifejlesztett áramlósos reaktorok kiterjesztett paraméterterével új gyűrűrendszereket állított elő. [38] A ComInnex hazánkban elsőként adaptálta a DEL- (DNS által kódolt) könyvtárak szintézisét (a témáról sorozatunk 4. részében szólnunk), és folyamatosan fejleszti tovább a technológiát.

A CGX egykori leányvállalata, a RecomGenex 2007-ben **Targetex Kft.** néven, Cseh Sándor vezetésével, önálló biotechnológiai kisvállalattá vált. A cég molekuláris biológiai, esszéfejlesztési és kémiai informatikai szolgáltatásokat nyújt. Az elmúlt években több fehérjecélpontra célzott (PDE4/5, [39] glutaminil-cikláz, [40] lizil-oxidáz, [41] C1s [42]) inhibitorfókuszált könyvtárakat generáltak elsősorban 2D/3D ligandumalapú módszerekkel, amelyek biológiai validálása során számos aktív vegyületet azonosítottak. A ligandumalapú „molekulahalászat” a „hasonló tulajdonságok alapelvein” nyugszik, amely szerint a kémiailag hasonló molekulák biológiai szempontból is hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületek molekuláris „ujjlenyomatán” alapuló 2D hasonlóság alapú válogatás jól alkalmazható új, adott fehérjecélpontra nem vizsgált kémiai szerkezetek felkutatására,

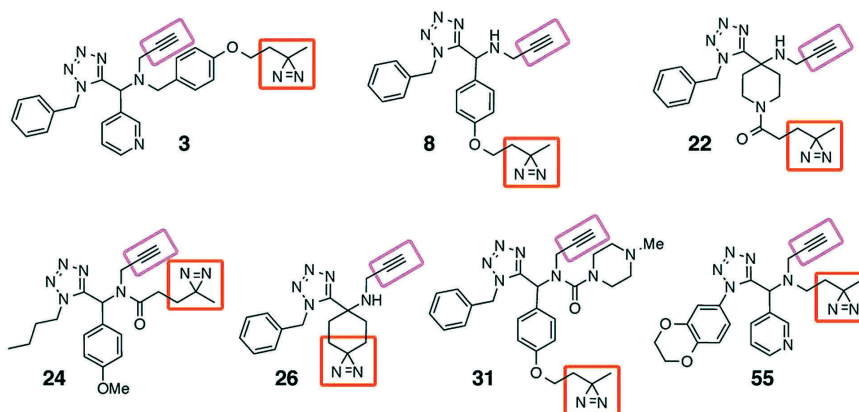
CGX-módszer (2002)



Cravatt *et al.* (2012)

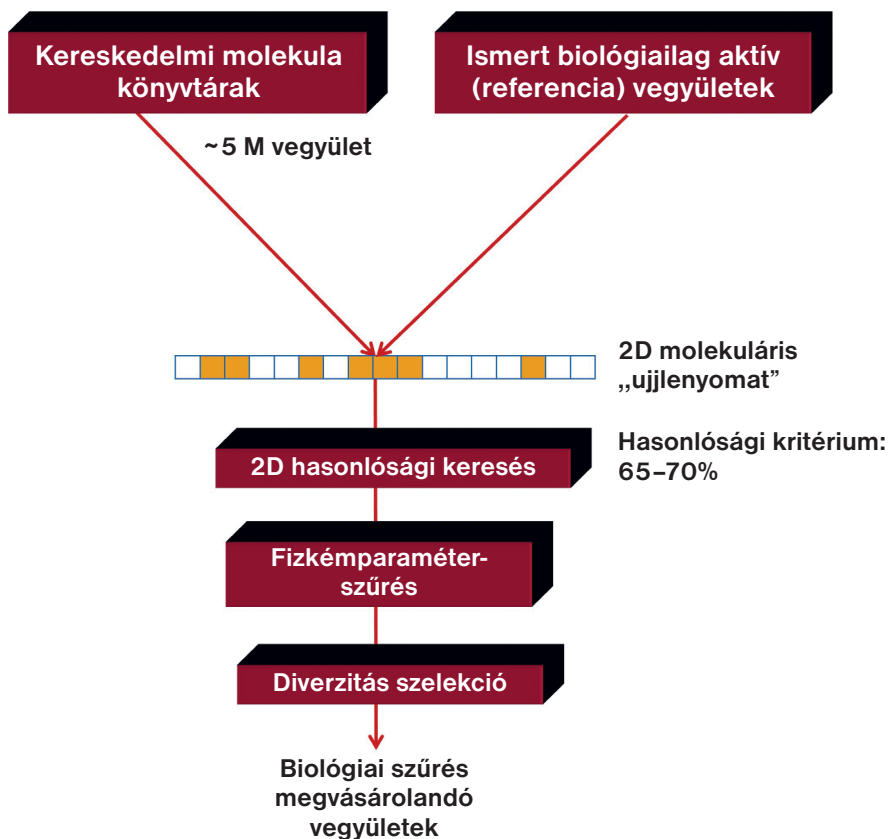
Photocrosslinking group (diazirine)

Latent affinity handle (alkyne)



5. ábra. A ComGenex és Cravatt multifunkcionális fotoreaktív-könyvtára

6. ábra. A 2D ligandumalapú hasonlósági keresés folyamata többmillió kereskedelmi adatbázisból kiindulva Forrás: TargetEx Kft.





ha azok hasonlítanak az ismert, biológiai-
ilag aktív, referenciavegyületek szerkezeté-
hez.

A **6. ábra** a 2D ligandumalapú virtuális
szűrés folyamatát mutatja be. A kívánt ha-
sonlóságot (~65–70%) elérő vegyületek szá-
mát fizikai kémiai paraméterekre megál-
lapított kritériumok és diverzitásszelekció
alapján lehet szűkíteni. A vásárolható ve-
gyületek adatbázisai (PubChem, Zinc stb.)
mellett addigra rendelkezésre álltak már
olyan adatbázisok is, amelyek tartalmaz-
ták nagyszámú vegyület biológiai aktivitá-
si adatait (ChemBL, BindingDB, DrugBank
stb.).

A **Vichem Chemie Kutató Kft.**-t az
Axxima Pharmaceuticals AG alapította 1999-
ben, gyógyszerkémiai leányvállalatként.
A cég első ügyvezetője Kéri György (1950–
2016) volt. Órfi László közreműködésével
kinázzgatólk fejlesztése területén érték el
nemzetközi szempontból is kiemelkedő
eredményeket. Kifejlesztették a Nested
Chemical Library™ (NCL) [43] elnevezésű,
kinázokra fókuszált (kb. 17 000 inhibitor)
vegyülettárat és technológiát, ami 600 vál-
tozatosan szubsztituált alapstruktúra köré
szerveződik, és több mint 160 kináz ellen
tartalmaz ismert gátlószert. Az elmúlt 20
évben a technológia alkalmazásával szá-
mos sejten belüli jelátvitelben szerepet ját-
szó patológiás kinázcélpont [44] ellen sike-
rült új gátlószert kifejlesztetniük (pl. AXL,
[45] CDK9, [46] EGFR/cMet, [47] FGFR4,
[48,49] FLT3), melyeket 43 fő – nemzeti
fázisokban több mint 130 – szabadalmi
bejelentésben védtek. A korábbi tapaszta-
latok alapján az utóbbi években allosztéri-
kus enziminhítor/modulátor fókuszált ve-
gyülettárat (Allosteric Library, 1400 vegyü-
let) fejlesztettek ki 40 irodalmi allosztéri-
kus enzim inhibitor/modulátor szerkezete
köré, ami kiváló kiindulási pont új terápi-
ás jelentőségű, allosztérikus módon kötő-
dő gyógyszerjelöltek azonosítására. Kova-
lensen kötődő és hordozóhoz vagy fluo-
reszcens molekulához kapcsolható (tool
compound) vegyülettáruk a kinázinhítor-
kutatás új irányait követi.

Az **Infarmatik Kft.**-t (Magyarorszá-
gon és az USA-ban) Kovács László alapí-
totta 1994-ben. A cég fő profilja nem
szokványos szerkezetű molekuláris építő-
elemek szintézise volt kombinatorikus
könyvtárak számára. Később, a 2000-es
évek közepétől a cég figyelme önálló frag-
mentumkönyvtár tervezése felé fordult, és
számos célzott könyvtárat hoztak forga-
lomba (diverz 3D szerkezetű, GPCR, [50]
kináz). Emellett a piacon elsőként jelentek
meg akrilamid-fragmentum-könyvtárral,

amelynek tagjai kovalens kötést képesek
létesíteni a kötőfehérje térközelségben lé-
vő cisztein aminosavjaival tartós kölcsön-
hatást biztosítva.

Az **Avicor/Avidin Biotech** vállalkozá-
sokat Puskás László alapította 2002-ben.
Az eredetileg molekuláris biológiai háttér-
rel rendelkező biotech-cég immobilizált
DNS-, fehérje- és kismolekula-könyvtár mik-
rosorokat fejlesztett ki és alkalmazott ge-
nomikai és proteomikai vizsgálatokban.
[51] Később számos gyógyszerkutatási
(rák-, ill. Alzheimer-kór-ellenes) projektet
indítottak, melyeknek támogatására rész-
ben saját szintetikus kapacitás felhasználá-
sával százezres nagyságrendű eredeti kis-
molekulából álló exkluzív könyvtárat hoz-
tak létre, amiből számos aktív vegyületet
azonosítottak.

Kiss Róbert 2011-ben 4 társával alapí-
totta meg az **Mcule.com** internetes gyógy-
szerkutatási platformot, [52] amely szá-
mos kemoinformatikai keresési lehetősé-
get biztosít a mintegy 45 millió megvásá-
rolható vegyületet magába foglaló adatbá-
zisban. Emellett az Mcule bevezette saját
fejlesztésű, kombinatorikus reakciószabá-
lyokon alapuló, jelenleg mintegy 126 mil-
lió szintetizálható vegyületet tartalmazó
Ultimate adatbázisát. A platform a kivá-
lasztott vegyületek online megvásárlását is
biztosítja mindkét adatbázis esetén.

Meg kell még említeni a **ChemAxon
Kft.**-t, amely Csizmadia Ferenc szakmai
irányításával szoftverek sokaságát hozta
létre molekulakönyvtárak generálására,
[53] adatbázis-kezelésre, [54] analízisére,
2D/3D hasonlósági keresésére, [55] fiziko-
kémiai és ADMETox-alapú virtuális szűré-
sére.

A 2016-ban Makara Gergely szakmai írá-
nyításával alapított **ChemPass Kft.** a
gyógyszerfelfedezés számára generál és kí-
nál mesterséges intelligenciával (AI) támo-
gatott szintetikus megvalósítható, inno-
vatív szerkezetű virtuális könyvtárakat.

A kombinatorikus kémia nemzetközi és hazai szerveződése

A kombinatorikus kémia hazai szervező-
dése szorosan kapcsolódott a nemzetközi,
elsősorban európai szervezetekhez. 2000
előtt a nagy áteresztőképességű biológiai
szűrés és molekuláris diverzitás tematikája
körébe tartozott a kombinatorikus kémia.
A terület 2. Európai Konferenciáját 1995-
ben Budapesten rendezték, majd 1996-ban
megalakult a Biomolekuláris Szűrés Társaság (1996). Ezt követte 2000-ben a Kom-
binatorikus Tudományok Európai Társa-

ságának alapítása Morten Meldal vezeté-
sével. A szervezet első hivatalos konferen-
ciáját 2001-ben Budapesten rendezték meg
(Eurocombi-1) és itt *Furka Árpádot meg-
választották a szervezet tiszteletbeli elnö-
kévé.* Ebben az évben alakult meg a Ma-
gyar Kémikusok Egyesülete Gyógyszerké-
miai Szakosztály Kombinatorikus Kémiai
Szakcsoportja Darvas Ferenc vezetésével.
A szakcsoportot 2005–2010 között Dor-
mán György, 2010 után Gerencsér János
vezette, miközben a szakcsoport aktivitá-
sát kiterjesztette Kombinatorikus Kémiai
és Új Szintézistechnológiai Szakcsoport el-
nevezéssel, és így működött a 2010-es évek
közepéig, amikor érdektelenség okán meg-
szűnt. A szakcsoport a 2000-es években
számos előadói programot szervezett és a
terület oktatási tevékenységét is felkarol-
ta, „Nagy áteresztőképességű és kombina-
torikus technológiák a szerves kémiában”
címmel mérnöktovábbképző tanfolyamot
szervezett a BME-n, az ELTE, a Chinoi, a
ComGenex és a Richter szakértőinek be-
vonásával. A Magyar Kémikusok Lapja már
a kezdetektől fórumot biztosított a kom-
binatorikus kémia művelői számára; 1999-
ben és 2003-ban tematikus számot szerve-
zett, és később is lehetőséget nyújtott a té-
ma új eredményeinek bemutatására.

Cikksorozatunk befejező részében a klasz-
zikus kombinatorikus kémia válságát és
elmúlt években tapasztalt újjászületését mu-
tatjuk be.



Köszönetnyilvánítás. A szerző köszönettel tartozik
Bata Imrénnek, Bátori Sándornak, Darvas Ferencnek, Fül-
öp Ferencnek, Greiner Istvánnak, Kiss Róbertnek, Ko-
vács Lászlónak és Órfi Lászlónak. Külön köszönet illeti
Gerencsér Jánost a kézirat szakmai lektorálásáért.

IRODALOM

- [1] Fülöp, Gede, S., Van der Eycken, J., Fülöp, F. (2002). Liquid-phase combinatorial synthesis of alicyclic β -lactams via Ugi four-component reaction. *Org. Lett.*, 4(11), 1967–1969.
- [2] Kanizsai, I., Gyónfalvi, S., Szakonyi, Z., Sillanpää, R., Fülöp, F. (2007). Synthesis of bi- and tricyclic β -lactam libraries in aqueous medium. *Green Chem.*, 9(4), 357–360.
- [3] Hermecz I., Bata I. (1999). Kombinatorikus kémia. Bevezetés, fogalmak és módszerek. *Magyar Kémikusok Lapja*, 54(5), 211–213.
- [4] Bata I., Báthori S., Várkonyiné Schlovicskó E., Hermecz I., Arányi P. (1999). Kismolekulák kombinatorikus szintézise, *Magyar Kémikusok Lapja*, 54(5), 214–222.
- [5] Bata I., Arányi P., Podányi B., Erősné Takácsy T., Hajdú F. (1999). A kombinatorikus szintézisek analitikai módszerei. *Magyar Kémikusok Lapja*, 54(5), 239–244.
- [6] Bata I. (2011). Célzott vegyülettárak a vezérmolekula keresésében. *Gyógyszerkutatás kémiája*, Szerk.: Keszérű Gy., Akadémiai Kiadó, Budapest
- [7] Greiner I., Keszérű Gy. M., Szombathelyi Z. (2004). Nagy áteresztőképességű módszerek a gyógyszerkutatásban, *Magyar Kémikusok Lapja*, 59(6–7), 208–213.
- [8] Greiner I. (2005). Kombinatorikus kémia. Vegyületek gombnyomásra. *Természet Világa*, 2005/I. különszám 36–38.



- [9] Wéber, C., Bielik, A., Szendrei, G. I., Greiner, I. (2002). Novel solid-phase synthesis of 2, 6-disubstituted 4 (3H)-quinazolinones for combinatorial library generation. *Tetrahedron Lett.*, 43(16), 2971–2974.
- [10] Wéber, C., Bielik, A., Szendrei, G. I., Keszérű, G. M., & Greiner, I. (2004). Solid-phase synthesis of an N-(phenylalkyl) cinnamide library via Horner–Wadsworth–Emmons reaction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(5), 1279–1281.
- [11] Wéber Cs., Bielik A., Demeter Á., Borza I., Szendrei I. Gy., Keszérű Gy. M., Greiner I. (2005). Solid-phase synthesis of 6-hydroxy-2,4-diaminoquinazolines, *Tetrahedron* 61(39), 9375–9380.
- [12] Wéber Cs., Demeter Á., Greiner I. (2006). An efficient solid-phase synthesis of 2-alkyl-4,6-diaminopyrimidines and 2,4,6-triaminopyrimidines, *Tetrahedron*, 62(10), 2304–2312.
- [13] Borza I., Kolok S., Ignác-Szendrei Gy., Greiner I., Tárkányi G., Galgóczi K., Horváth Cs., Farkas S., Domány Gy. (2005). Indole-2-carboxamides as novel NR2B selective NMDA receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15(24), 5439–5441.
- [14] Wágner G., Wéber Cs., Nyéki O., Nógrádi K., Bielik A., Molnár L., Bobok A., Horváth A., et al. (2010). Hit to lead optimization of disubstituted oxadiazoles and tetrazoles as mGluR5 NAMs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 3737–3741.
- [15] Galambos J., Bielik A., Krasavin M., Orgován Z., Domány G., Nógrádi K., Wágner G., Balogh G.T., et al. (2017). Discovery and Preclinical Characterization of 3-((4-(4-Chlorophenyl)-7-fluoroquinoline-3-yl)sulfonyl)benzonitrile, a Novel Non-acetylenic Metabotropic Glutamate Receptor 5 (mGluR5) Negative Allosteric Modulator for Psychiatric Indications. *Journal of Medicinal Chemistry* 60(6), 2470–2484.
- [16] Ágai-Csongor É., Nógrádi K., Galambos J., Vágó I., Bielik A., Magdó I., Ignác-Szendrei Gy., Keszérű Gy. M., Greiner I., et al. (2007). Novel sulfonamides having dual dopamine D2 and D3 receptor affinity show in vivo antipsychotic efficacy with beneficial cognitive and EPS profile, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(19), 5340–5344.
- [17] Domány Gy., Greiner I. (2016). A kémia, ami a cariprazine-hoz vezetett. *Magyar Kémiai Folyóirat* 122(2–4), 112–116.
- [18] Keszérű, G. M. (2001). A virtual high throughput screen for high affinity cytochrome P450cam substrates. Implications for in silico prediction of drug metabolism. *J Comput Aided Mol Des*, 15(7), 649–657.
- [19] Molnár, L., Keszérű, G. M., Papp, Á., Lőrincz, Z., Ambrus, G., & Darvas, F. (2006). A neural network based classification scheme for cytotoxicity predictions: Validation on 30,000 compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16(4), 1037–1039.
- [20] Keszérű, G. M., Molnár, L., Greiner, I. (2000). A neural network based virtual high throughput screening test for the prediction of CNS activity. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 3(6), 535–540.
- [21] Polgár, T., Keszérű, G. M. (2005). Virtual screening for β -secretase (BACE1) inhibitors reveals the importance of protonation states at Asp32 and Asp228. *J Med Chem*, 48(11), 3749–3755.
- [22] Polgár, T., Baki, A., Szendrei, G. I., Keszérű, G. M. (2005). Comparative virtual and experimental high-throughput screening for glycogen synthase kinase-3 β inhibitors. *J Med Chem*, 48(25), 7946–7959.
- [23] Darvas F., Nagy T., Kovács L., Papp Á., Dormán G. (1999). Nagyszámú vegyület robotizált laboratóriumi szintézise gyógyszerkutatási célra. A CMT párhuzamos szintézisrendszer nagy diverzitású kombinatorikus könyvtárak előállítására. *Magyar Kémikusok Lapja*, 54, 230–236.
- [24] Darvas F., Kovács L. (1997). CMT: A solution phase combinatorial approach. Synthesis and yield prediction of phenazines. In: *High-Throughput Screening* (Ed. Devlin JP), 223–242. Marcell Dekker Inc., New York
- [25] Karancsi T., Gödörházy L., Darvas F. (1999). Nagy kapacitású tömegspektrometriás rendszer kombinátorikus könyvtárak analízisére, *Magyar Kémikusok Lapja*, 54(5), 237–238.
- [26] Baurin, N., Baker, R., Richardson, C., Chen, I., Follippe, N., Potter, A., et al. (2004). Drug-like annotation and duplicate analysis of a 23-supplier chemical database totalling 2.7 million compounds. *J Chem Inf Comput Sci*, 44(2), 643–651.
- [27] Dolma, S., Lessnick, S. L., Hahn, W. C., Stockwell, B. R. (2003). Identification of genotype-selective anti-tumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*, 3(3), 285–296.
- [28] Decornez H., Gulyás-Forró A., Papp A., Szabó M., Sármay G., Hajdú I., Cseh S., Dormán G., Kitchen D. B. (2009). Design, selection, and evaluation of a general kinase-focused library. *ChemMedChem*. 4(8), 1273–8.
- [29] Compounds having inhibitive activity of phosphatidylinositol 3-kinase and methods of use thereof (2004). PCT1: 21958–2004; PCT2: 21780–2004. (ComGenex – Echelon Bioscience, SLC, UT)
- [30] Papp A., Szommer T., Barna L., Gyimesi G., Ferdinandy P., Spadoni C., Darvas F., Fujita T., Úrge L., Dormán G. (2007). Enhanced hit-to-lead process using bioanalogous lead evolution and chemogenomics: application in designing selective matrix metalloprotease inhibitors, *Expert Opin. Drug Discov*, 2(5), 707–723.
- [31] Varga L., Nagy T., Kövesdi L., Bene-Buchholz J., Dormán G., Úrge L. and Darvas F. (2003). Solution-Phase Parallel Synthesis of 4,6-Diaryl-Pyrimidine-2-ylamines and 2-Amino-5,5-Disubstituted-3,5-Dihydro-Imidazol-4-ones via a Rearrangement, *Tetrahedron*, 59, 655–662.
- [32] Gerencsér J., Panka G., Nagy T., Egyed O., Dormán G., Úrge L. and Darvas F. (2005). A Versatile Procedure for the Parallel Preparation of 3-Imidazo[1,2-a]Pyridin-3-yl-Propionic acid Derivatives Involving Meldrum's Acid, *J. Comb. Chem.* 7, 530–538.
- [33] Varga L., Nagy T., Dormán G., Kálmán F., Úrge L. and Darvas F. (2006). Solution-Phase Parallel Synthesis of a Pyridinium-pyrazol-3-olate Inner Salt Library Using a Novel Three-Component Reaction *J. Comb. Chem.* 8, 338–343.
- [34] Dormán G., Krajcsi P., Úrge L., Darvas F. (2002). Novel Chemical Genomics Approaches to One-Step Hit Discovery and Target Identification/Validation, *Pharmaceutical* 1, 13–16.
- [35] Új kombinatorikus fehérjemarker molekulakönyvtárak, eljárás azok előállítására és alkalmazására (2002). Hung. Pat. Appl. P02–02212. (ComGenex)
- [36] Cisar, J. S., & Cravatt, B. F. (2012). Fully functionalized small-molecule probes for integrated phenotypic screening and target identification. *J. Am. Chem. Soc.*, 134(25), 10385–10388.
- [37] Hackler L. Jr., Dormán G., Kele Z., Úrge L., Darvas F., Puskás L.G. (2003). Development of Chemically Modified Glass Surfaces for Nucleic Acid, Protein and Small Molecule Microarrays, *Mol. Divers.*, 7, 25–36.
- [38] Lengyel, L. C., Sipos, G., Sipocz, T., Vágó, T., Dormán, G., Gerencsér, J., Makara, G. and F. Darvas, F. (2015). Synthesis of Condensed Heterocycles by the Gould–Jacobs Reaction in a Novel Three-Mode Pyrolysis Reactor, *Org. Process Res. Dev.* 19 (3), 399–409.
- [39] Dobi K., Hajdú I., Flachner B., Fábó G., Szaszko M., Bognár M., Magyar C., Simon I., Szisz D., Lőrincz Z., Cseh S. and Dormán G. (2014). Combination of 2D/3D ligand-based similarity search in rapid virtual screening from multimillion compounds' repositories. Selection and biological evaluation of potential PDE4 and PDE5 inhibitors. *Molecules*, 19(06), 7008–7039.
- [40] Szaszko M., Hajdú I., Flachner B., Dobi K., Magyar C., Simon I., Lőrincz Z., Kapui Z., Pázmány T., Cseh S., Dormán G. (2017). Identification of potential glutaminyl cyclase inhibitors from lead-like libraries by in silico and in vitro fragment-based screening, *Mol. Divers.*, 21(1), 175–186.
- [41] Hajdú, I., Kardos, J., Major, B., Fábó, G., Lőrincz, Z., Cseh, S., Dormán, G. (2018). Inhibition of the LOX enzyme family members with old and new ligands. selectivity analysis revisited. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 28 (18), 3113–3118.
- [42] Szilágyi, K., Hajdú, I., Flachner, B., Lőrincz, Z., Balczér, J., Gál, P. Závodszy, P., Pirli C., Balogh, B., Mándity, I. M., Cseh, S., Dormán, G. (2019). Design and selection of novel CLs inhibitors by in silico and in vitro approaches. *Molecules*, 24(20), 3641–3651.
- [43] Keri G., Szekelyhidi Z., Banhegyi P., Varga Z., Hegyemi Barakonyi B., Szantai Kis C., Hafenbradl D., Klebl B., Muller G., Ullrich A., et al. (2005). Drug discovery in the kinase inhibitory field using the Nested Chemical Library (TM) technology. *Assay Drug Dev Technol.*, 3(5), 543–551.
- [44] Kéri Gy., Órfi L., Eros D., Hegyemi-Barakonyi B., Szántai-Kis Cs., Horváth Z., Wáczek E., Marosfalvy J., Szabadkai I., et al. (2006). Signal Transduction Therapy with Rationally Designed Kinase Inhibitors *Curr. Signal Transduct. Ther.*, 1(1), 67–95.
- [45] Szabadkai I., Torka R., Garamvolgyi R., Baska F., Gyulavari P., Boros S., Illyes E., Choidas A., Ullrich A., Órfi L. (2018). Discovery of N-[4-(Quinolin-4-yloxy)phenyl]benzenesulfonamides as Novel AXL Kinase Inhibitors *J Med Chem* 61(14), 6277–6292.
- [46] Czudor Z., Balogh M., Bánhegyi P., Boros S., Breza N., Dobos J., Fábán M., Horváth Z., Illyés E., Markó P., Sipos A., et al. (2018). Novel compounds with potent CDK9 inhibitory activity for the treatment of myeloma. *Bioorg Med Chem Lett* 28(4), 769–773.
- [47] Szokol B., Gyulavári P., Kurkó I., Baska F., Szántai-Kis C., Greff Z., Órfi Z., Peták I., Péntes K., Torka R., Ullrich A., Órfi L. et al. (2014). Discovery and biological evaluation of novel dual EGFR/c-Met inhibitors *ACS Med. Chem. Lett.* 5(4), 298–303.
- [48] Ho H. K., Németh G., Ng Y. R., Pang E., Szántai-Kis C., Zsákai L., Breza N., Greff Z., Horváth Z., Pató J., Szabadkai I., et al. (2013). Developing FGFR4 inhibitors as potential anti-cancer agents via in silico design, supported by in vitro and cell-based testing. *Curr. Med. Chem.* 20(10), 1203–1217.
- [49] Baska, F., Sipos, A., Órfi, Z., Nemes, Z., Dobos, J., Szántai-Kis, C., et al. (2019). Discovery and development of extreme selective inhibitors of the ITD and D835Y mutant FLT3 kinases. *Eur. J. Med. Chem.*, 184, 111710.
- [50] Kelemen, A. A., Kiss, R., Ferenczy, G. G., Kovács, L., Flachner, B., Lorincz, Z., Keszérű, G. M. (2016). Structure-based consensus scoring scheme for selecting class A aminergic GPCR fragments. *J Chem Inf Model*, 56(2), 412–422.
- [51] Puskás L. G., Hackler L. Jr., Dormán G. (2004). Kismolekula chipek a kémiai genomikában, *Biokémia*, 28, 61–67.
- [52] Kiss, R., Sandor, M., Szalai, F. A. (2012). <http://McuLe.com>: a public web service for drug discovery. *J. Cheminformatics*. 4(S1), 17.
- [53] Pirok, G., Máté, N., Varga, J., Szegezdi, J., Vargyas, M., Dóránt, S., Csizmadia, F. (2006). Making “real” molecules in virtual space. *J Chem Inf Model*. 46(2), 563–568.
- [54] Csizmadia, F. (2000). J Chem: Java applets and modules supporting chemical database handling from web browsers. *Journal of chemical information and computer sciences*, 40(2), 323–324.
- [55] Kalászi A., Szisz, D., Imre, G., Polgar, T. (2014). Screen 3D: a novel fully flexible high-throughput shape-similarity search method. *J Chem Inf Comput Sci*, 54(4), 1036–1049.