



Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny

z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Szymon Ulenberg

Modelowanie chemometryczne parametrów metabolicznych pochodnych
arylopiperazyny i benzenosulfonamidu oznaczanych w warunkach *in vitro*

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor:

Prof. dr hab. Tomasz Bączek

Gdańsk 2017

Streszczenie

Wprowadzenie nowego leku na rynek wiąże się nieustannie z badaniami przedklinicznymi, w trakcie których jednym z pierwszych etapów jest badanie stabilności metabolicznej potencjalnego kandydata na lek. Pomimo jednak przykładania dużej uwagi do parametru stabilności, wciąż nie można mówić o takiej dostępności narzędzi umożliwiających jego pomiar, jak np. w przypadku badań aktywności farmakologicznej.

Obszar tematyczny niniejszej pracy doktorskiej obejmuje w pierwszym rzędzie modelowanie parametrów stabilności metabolicznej dla pochodnych arylopiperazyny (będących kandydatami na nowe leki przeciwdepresyjne) z wykorzystaniem technik chemometrycznych. Rozprawa koncentruje się na dobraniu odpowiedniej techniki do modelowania parametrów stabilności metabolicznej oraz stworzeniu modelu przewidującego wartość mikrosomalnego czasu półtrwania ($t_{1/2}$). Ponadto, praca prezentuje zastosowanie procedury inkubacji z ludzkimi mikrosomami w badaniu stabilności metabolicznej pochodnych benzenosulfonamidu, pozwalając na skonstruowanie wniosków służących do przyszłej syntezy związków o zwiększonej odporności na reakcje biotransformacji.

Porównanie trzech technik chemometrycznych jednoznacznie wskazało metodę wektorów nośnych (SVM) jako najbardziej optymalną w modelowaniu parametrów metabolicznych nowych kandydatów na leki. O przydatności metody SVM świadczą uzyskane wysokie współczynniki korelacji dla zbioru uczącego i walidacyjnego (odpowiednio $R = 0,9369$ i $R = 0,8440$). Uzyskane wyniki predykcji wartości $t_{1/2}$ są dobrze skorelowane z wartościami wyznaczonymi w warunkach *in vitro*.

Procedura wyznaczania $t_{1/2}$ została również wykorzystana podczas badań stabilności metabolicznej pochodnych benzenosulfonamidu. Porównanie wyznaczonych wartości $t_{1/2}$ ze strukturami chemicznymi pozwoliło na zaproponowanie zależności struktura-stabilność metaboliczna. Wśród badanych pochodnych zaobserwowano przy tym negatywny wpływ podstawnika 4-metoksy-fenylowego oraz 1-naftyłowego na stabilność metaboliczną badanej grupy pochodnych benzenosulfonamidu.

Ilościowe zależności struktura-stabilność metaboliczna (ang. *quantitative structure-metabolic stability relationships*, QSMSR) oraz zależności struktura-stabilność metaboliczna (SMSR) wraz z wypracowaną w przebiegu pracy doktorskiej procedurą wyznaczania mikrosomalnego czasu półtrwania ($t_{1/2}$) jako miary stabilności metabolicznej mogą być uznane za racjonalne podejście usprawniające wybór i projektowanie nowych kandydatów na leki podczas badań przedklinicznych.

Abstract

Placing a new drug on the market is continually linked to pre-clinical studies, during which one of the first steps is to test the potential drug candidate's metabolic stability. However, in spite of paying great attention to the stability parameter, it is still not possible to talk about such an availability of tools as for example, for the study of pharmacological activity.

The subject area of this PhD thesis covers in the first place the modeling of metabolic stability parameters for arylpiperazine derivatives, that are candidates for new antidepressants, using chemometric techniques. The dissertation concentrates on selection of the right technique for modeling the metabolic stability parameters and creating a model that predicts the value of *in vitro* microsomal half-life ($t_{1/2}$). Moreover, the work presents the application of incubation with human liver microsomes procedures in the metabolic stability study of benzenesulfonamide derivatives, allowing to draw conclusions for the future synthesis of compounds with increased resistance to biotransformation reactions.

The comparison of three chemometric techniques unequivocally pointed out the support vector machine (SVM) method as the most optimal in modeling of the metabolic parameters of new drug candidates. The usefulness of the SVM method is demonstrated by the high correlation coefficients obtained for the learning and validation sets ($R = 0.9369$ and $R = 0.8440$, respectively). The results of predicting the values of $t_{1/2}$ are well correlated with the values determined *in vitro*.

The procedure for the determination of the $t_{1/2}$ has also been used during studies regarding the metabolic stability of benzenesulfonamide derivatives. Comparison of the determined $t_{1/2}$ values with chemical structures allowed us to propose the structural-metabolic stability relationships. Among the investigated derivatives, the negative effect of the 4-methoxy-phenyl and 1-naphthyl substituents on the metabolic stability of the set of benzenesulfonamide derivatives was observed.

Quantitative structure-metabolic stability relationships (QSMSR) and structure-metabolic stability relationships (SMSR), along with the procedure of determining microsomal half-life ($t_{1/2}$) as a measure of metabolic stability, can finally be considered as a rational approach to streamlining the selection and design of new drug candidates in preclinical research.