

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/71808>

Author: Janssen, A.P.A.

Title: Inhibitor selectivity: profiling and prediction

Issue Date: 2019-05-01

List of Publications

Drug Discovery Maps, a Machine Learning Model That Visualizes and Predicts Kinome–Inhibitor Interaction Landscapes

A.P.A. Janssen, S.H. Grimm, R.H.M. Wijdeven, E.B. Lenselink, J. Neefjes, C.A.A. van Boeckel, G.J.P. van Westen, M. van der Stelt.

Journal of Chemical Information and Modeling. **2018**, acs.jcim.8b00640.

Development of a Multiplexed Activity-Based Protein Profiling Assay to Evaluate Activity of Endocannabinoid Hydrolase Inhibitors

A.P.A. Janssen, D. van der Vliet, A.T. Bakker, M. Jiang, S.H. Grimm, G. Campiani, S. Butini, M. van der Stelt.

ACS Chemical Biology **2018**, *13*, 2406–2413.

Design and Synthesis of Quenched Activity-Based Probes for Diacylglycerol Lipase and α,β -Hydrolase Domain Containing Protein 6

E.J. van Rooden, M. Kohsiek, R. Kreekel, A.C.M. van Esbroeck, A.M.C.H. van den Nieuwendijk, A.P.A. Janssen, R.J.B.H.N. van den Berg, H.S. Overkleeft, M. van der Stelt.

Chemistry - An Asian Journal. **2018**.

Two-Step Activity-Based Protein Profiling of Diacylglycerol Lipase

E.J. van Rooden, R. Kreekel, T. Hansen, A.P.A. Janssen, A.C.M. van Esbroeck, H. den Dulk, R.J.B.H.N. van den Berg, J.D.C. Codée, M. van der Stelt.

Organic Biomolecular Chemistry **2018**, *16*, 5250–5253.

Activity-Based Protein Profiling Reveals off-target Proteins of the FAAH Inhibitor BIA 10-2474

A. C. M. van Esbroeck*, A.P.A. Janssen*, A.B. Cognetta*, D. Ogasawara*, G. Shpak, M. van der Kroeg, V. Kantae, M.P. Baggelaar, F.M.S. de Vrij, H. Deng, M. Allarà, F. Fezza, Z. Lin, T. van der Wel, M. Soethoudt, E.D. Mock, H. den Dulk, I.L. Baak, B.I. Florea, G. Hendriks, L. De Petrocellis, H.S. Overkleeft, T. Hankemeier, C.I. De Zeeuw, V. Di Marzo, M. Maccarrone, B.F. Cravatt, S.A. Kushner, M. van der Stelt.

Science, **2017**, *356*, 1084–1087.

Conformational Behaviour of Azasugars Based on Mannuronic Acid

E.R. van Rijssel, A.P.A. Janssen, A. Males, G.J. Davies, G.A. van der Marel, H.S. Overkleeft, J.D.C. Codée.

ChemBioChem **2017**, *18*, 1297–1304.

Discovery of an *in vivo* active NAPE-PLD inhibitor that reduces brain anandamide levels and pain behavior

E.D. Mock, M. Mustafa, R. Cinar, V. Kantae, X. Di, Z.V. Varga, J. Paloczi, G. Donvito, A.C.M. van Esbroeck, A.M.F. van der Gracht, I. Kotsogianni, J.K. Park, A. Martella, T. van der Wel, M. Soethoudt, M. Jiang, T.J. Wendel, A.P.A. Janssen, A. Bakker, B.I. Florea, J. Wat, H. van den Hurk, M. Wittwer, U. Grether, M.W. Buczynski, C.A.A. van Boeckel, T. Hankemeier, P. Pacher, A.H. Lichtman, M. van der Stelt.

Manuscript submitted

Discovery of *in vivo* active and selective *sn*-1-diacylglycerol lipase α inhibitors (*working title*)

A.P.A. Janssen^{*}, F.J. Janssen^{*}, M.P. Baggelaar, A.C.M. van Esbroeck, H. den Dulk, H. Deng, E. van Doornmalen, N. Smits, A. Morrison, E. Russell, J. Schultz, L. Brown, J. Hewitt, F. MacLeod,

J. Robinson, P.P. Geurink, H. Ovaa, B.I. Florea, H.S. Overkleeft, S.P.I. McElroy, C.A.A. van Boeckel, H. Rutjes, P.S. Jones, M. van der Stelt.

Manuscript in preparation

Structure Kinetics Relationships show crucial role for heterocycle leaving group in irreversible diacylglycerol lipase inhibitors (*working title*)

A.P.A. Janssen, J.M.A. van Hengst, O.J.M. Béquignon, H. Deng, G.J.P. van Westen, M. van der Stelt.

Manuscript in preparation

Discovery of 1,2,4-triazole sulfonamide ureas as *in vivo* active α/β -hydrolase domain 16A inhibitors (*working title*)

A.P.A. Janssen^{*}, F.J. Janssen^{*}, A. van der Ham, D. de Ridder, B.I. Florea, H.S. Overkleeft, M. van der Stelt.

Manuscript in preparation

**These authors contributed equally*

Curriculum vitae

Anthe Janssen was born on December 7th, 1989 in Nootdorp, the Netherlands. He obtained his high school diploma (pre-university level, VWO) from the Huygenslyceum in Voorburg in 2008. He subsequently started a bachelor degree in Molecular Science and Technology, a shared program between the TU Delft and Leiden University. He obtained his bachelor's degree in 2011 *cum laude*. After a year as president of the study association Chemisch Dispuut Leiden, he started the master programme Chemistry with a specialisation in 'Design and Synthesis' in September 2012 at Leiden University. He obtained his master's degree *summa cum laude* in 2014.

During his master education he performed an industrial research internship at ASML in Veldhoven, the Netherlands, titled '*Directed Self-assembly: Revolutionary or complementary?*', which focussed on the physicochemical understanding of the phase separation of polymers in confined lithographic spaces, and potential applications thereof. He performed his major research internship in the Bio-organic Synthesis group with prof. dr. G. A. van der Marel titled '*An NMR-mediated study of pH-dependent conformational changes in 1-deoxymannojirimycin*'. This research studied the synthesis of small iminosugars and their conformational behaviour under varying acidity in aqueous and organic solvents. For this thesis he was awarded the *Unilever Research Prize 2014*.

In September 2014 he started his doctoral studies in the Leiden Institute of Chemistry, in the Bio-organic Synthesis group under supervision of prof. dr. H. S. Overkleeft and dr. M. van der Stelt. In his second year of research he transitioned to the newly founded group of Molecular Physiology, headed by (now) prof. dr. M. van der Stelt. The research described in Chapters 7 and 8 were performed in close collaboration with dr. G. J. P. van Westen, faculty member of the Leiden Academic Centre for Drug Research. The NWO is kindly acknowledged for the funding of this PhD research through ECHO-grant 711.014.009.

Posters on parts of the PhD research were presented at various (inter)national conferences: the International Cannabinoid Research Society's conference in Leiden, 2018; CHAINS in Veldhoven, in 2016 and 2017; and the FIGON Dutch Medicine Days in Ede in 2018. Oral presentations were held on parts of the PhD research at: CHAINS in Veldhoven, in 2016 and 2018, the FIGON Dutch Medicine Days in Ede in 2017, which received the *Best Presentation Award* in Medicinal Chemistry, and during the EFMC-YMCS in Ljubljana, Slovenia, in 2018, which received the *Public's Choice Prize* for the best presentation.

Curriculum vitae

Anthe Janssen werd geboren te Nootdorp, in Nederland, op 7 December 1989. Hij behaalde zijn middelbareschooldiploma (VWO-niveau) op het Huygenslyceum in Voorburg in 2008. Hierna begon hij zijn bacheloropleiding Molecular Science & Technology, een gedeeld opleidingsprogramma van de TU Delft en de Universiteit Leiden. Hij behaalde zijn BSc. graad in 2011 *cum laude*. Na een jaar als voorzitter van de studievereniging, het Chemisch Dispuut Leiden, begon hij zijn mastertraject in september 2012. Hij volgde de master Scheikunde met als specialisatie 'Ontwerp en Synthese' aan de Universiteit Leiden. Hij behaalde zijn MSc. graad in 2014 *summa cum laude*.

Tijdens zijn master heeft hij een industriële onderzoeksstage gevolgd bij ASML in Veldhoven, getiteld '*Gestuurde zelfassemblage: Revolutionair of Complementair?*', waarin de fysicochemische fasescheidingen van polymeren in besloten lithografische ruimtes, en de mogelijke toepassingen daarvan, werden bestudeerd. Zijn hoofdstage heeft hij gedaan bij de Bio-organische Synthese groep bij prof. dr. G. A. van der Marel met als titel '*Een NMR-gemedieerde studie naar de pH-afhankelijke conformationele veranderingen van 1-deoxymannojirimycin*'. Dit onderzoek richtte zich op de synthese van kleine iminosuikers en hun conformationele gedragingen onder variërende zuurtegraad in waterige en organische oplosmiddelen. Voor het verslag hiervan ontving hij de *Unilever Onderzoeksprijs 2014*.

In september 2014 begon hij zijn doctoraalstudies in het Leids Instituut voor de Chemie, in de Bio-organische Synthese groep onder supervisie van prof. dr. H. S. Overkleef en dr. M. van der Stelt. In het tweede jaar van zijn onderzoek stapte hij over naar de nieuw-opgerichte groep Moleculaire Fysiologie, geleid door (nu) prof. dr. M. van der Stelt. Het onderzoek beschreven in hoofdstukken 7 en 8 werd gedaan in nauwe samenwerking met dr. G. J. P. van Westen, werkzaam bij het Leids Academisch Centrum voor Medicijn-onderzoek. Dank gaat uit naar de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek voor de subsidie via ECHO-beurs 711.014.009 die dit doctoraal onderzoek mogelijk heeft gemaakt.

Posters over delen van het gepresenteerde doctoraal onderzoek werden gepresenteerd bij verscheidene (inter)nationale conferenties: de jaarlijkse conferentie van de International Cannabinoid Research Society in Leiden in 2018; CHAINS in Veldhoven, in 2016 en 2017; en de FIGON Dutch Medicine Days in Ede, in 2018. Mondelinge presentaties over delen van het onderzoek werden gegeven bij: CHAINS in Veldhoven, in 2016 en 2018; de FIGON Dutch Medicine Days in Ede in 2017, welke werd bekroond als beste presentatie in de medicinale chemie; en tijdens de EFMC-YMCS in Ljubljana, Slovenië, in 2018, welke door het publiek werd uitgekozen als beste presentatie van het congres.



| *Quod potui feci, faciant meliora potentes*