



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Discovery of novel inhibitors to investigate diacylglycerol lipases and α/β hydrolase domain 16A

Janssen, F.J.

Citation

Janssen, F. J. (2016, December 1). *Discovery of novel inhibitors to investigate diacylglycerol lipases and α/β hydrolase domain 16A*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/44705>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/44705>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/44705> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Janssen, Freek J.

Title: Discovery of novel inhibitors to investigate diacylglycerol lipases and α/β hydrolase domain 16A

Issue Date: 2016-12-01

List of publications

1. Discovery of glycine sulfonamides as dual inhibitors of *sn*-1-diacylglycerol lipase α and α/β hydrolase domain 6

Janssen, F. J.; Deng, H.; Baggelaar, M. P.; Allarà, M.; Van Der Wel, T.; Den Dulk, H.; Ligresti, A.; Van Esbroeck, A. C. M.; McGuire, R.; Di Marzo, V.; Overkleeft, H. S.; van der Stelt, M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6610–6622.

2. Comprehensive analysis of structure-activity relationships of α -ketoheterocycles as *sn*-1-diacylglycerol lipase α inhibitors

Janssen, F. J.; Baggelaar, M. P.; Hummel, J. J. A.; Overkleeft, H. S.; Cravatt, B. F.; Boger, D. L.; van der Stelt, M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9742–9753.

3. Inhibitors of diacylglycerol lipases in neurodegenerative and metabolic disorders

Janssen, F. J. and van der Stelt, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3831–3837.
Invited Digest Review.

4. Pharmaceutically active compounds as DAG-lipase inhibitors

Janssen, F. J.; Baggelaar, M. P.; Hummel, J. J. A.; van Boeckel, C. A. A.; van der Stelt, M.
European Patent Number EP 15 169 052.6. Priority date 22 May **2015**. Filing date 23 May **2016**. Publication date: 22 November **2016**.

5. Development of an activity-based probe and *in silico* design reveal highly selective inhibitors for diacylglycerol lipase- α in brain

Bagelaar, M. P.; Janssen, F. J.; van Esbroeck, A. C. M.; den Dulk, H.; Allara, M.; Hoogendoorn, S.; McGuire, R.; Florea, B. I.; Meeuwenoord, N.; van den Elst, H.; van der Marel, G. A.; Brouwer, J.; Di Marzo, V.; Overkleeft, H. S.; van der Stelt, M. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 12081–12085.

6. A natural substrate-based fluorescence assay for inhibitor screening on diacylglycerol lipase α

van der Wel, T.; Janssen, F. J.; Baggelaar, M. P.; Deng, H.; den Dulk, H.; Overkleeft, H. S.; van der Stelt, M. J. *Lipid Res.* **2015**, *56*, 927–935.

7. Highly selective, reversible inhibitor identified by comparative chemoproteomics modulates diacylglycerol lipase activity in neurons

Baggelaar, M. P.; Chameau, P. J.; Kantae, V.; Hummel, J.; Hsu, K. L.; Janssen, F. J.; van der Wel, T.; Soethoudt, M.; Deng, H.; den Dulk, H.; Allarà, M.; Florea, B. I.; Di Marzo, V.; Wadman, W. J.; Kruse, C. G.; Overkleeft, H. S.; Hankemeier, T.; Werkman, T. R.; Cravatt, B. F.; van der Stelt, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8851–8857.

8. Triazole ureas act as diacylglycerol lipase inhibitors and prevent fasting-induced refeeding

Deng, H.; Kooijman, S.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Ogasawara, D.; van der Wel, T.; van Dalen, F.; Baggelaar, M. P.; Janssen, F. J.; van den Berg, R. J. B. H. N.; den Dulk, H.; Cravatt, B. F.; Overkleeft, H. S.; Rensen, P. C. N & van der Stelt, M.; *manuscript submitted*.

9. Discovery of *in vivo* active and selective *sn*-1-diacylglycerol lipase α inhibitors

Janssen, A. P. A.; Janssen, F. J.; Baggelaar, M. P.; van Esbroeck, A. C. M.; den Dulk, H.; Deng, H.; van Doornmalen, E.; Smits, N.; Morrison, A.; Russell, E.; Schulz, J.; Brown, L.; Hewitt, J.; MacLeod, F.; Robinson, J.; Geurink, P. P.; Ovaa, H.; Florea, B. I.; Overkleeft, H. S.; McElroy, S. P. I.; van Boeckel, C. A. A.; Rutjes, H.; Jones, P. S.; van der Stelt, M.; *manuscript in preparation*.

10. α -Keto heterocycles as highly selective and drug-like *sn*-1 diacylglycerol lipase inhibitors (working title)

Janssen, F. J.; Ming, J.; Baggelaar, M. P.; van Boeckel, C. A. A.; van der Stelt, M.; *manuscript in preparation*.

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

Janssen, F. J.; van der Ham, A.; Deng, H.; Florea, B.; Morrison, A.; Russell, E.; Schulz, J.; Brown, L.; Hewitt, J.; MacLeod, F.; Robinson, J.; Overkleeft, H. S.; McElroy, S. P. I.; Jones, P. S.; van der Stelt, M.; *manuscript in preparation*.

Curriculum Vitae

Nederlands

Freek Janssen werd geboren op 25 Maart 1988 te Geldrop, Nederland. Hij behaalde in 2005 het Havo-diploma aan het Raayland College te Venray. In hetzelfde jaar startte hij zijn HBO studie Toegepaste Natuurwetenschappen aan de Fontys Hogenscholen Eindhoven met een major in organische chemie en een minor in toegepaste psychologie. Tijdens zijn studie was hij een actief lid van de opleidingscommissie. Zijn eindstage heeft hij verricht bij Schering-Plough/ Organon in Oss in 2009. Hier heeft hij onderzoek gedaan naar de toepassing van continue flow technologie in medicijn ontwikkeling. Hij heeft zijn Bachelor of Applied Science (BASc) *cum laude* behaald en kreeg een eervolle vermelding van de Koninklijke Nederlandse Chemie Vereniging (KNCV) 'Gouden Spatel' voor zijn bachelor rapport in datzelfde jaar.

In September 2009 startte hij met de master Chemistry aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Tijdens zijn hoofd onderzoeksproject, in de groep van prof. dr. F.P.J.T. Rutjes, heeft hij zich gericht op de totaal synthese van iminosuiker natuurproducten via biokatalyse met aldolases in multi-enzym cascades. In 2012 behaalde hij zijn Masters of Science (MSc) *bene meritum* bij de Radboud Universiteit. Tijdens zijn studie was hij ook hoofddocent scheikunde bij Lyceo examentraining en entertainer bij Chemistry4Fun.

In September 2012 begon hij als promovendus aan de Universiteit van Leiden in de vakgroep bio-organische synthese. Het onderzoek vond plaats onder supervisie van prof. dr. H.S. Overkleef en dr. M. van der Stelt. Tijdens zijn laatste twee jaar voerde hij onderzoek uit in de vakgroep Moleculaire Fysiologie, geleid door dr. M. van der Stelt. Op verschillende nationale en internationale conferenties werden delen van het onderzoek gepresenteerd. Zo werd zijn poster presentatie tijdens een chemische biologie meeting in Oxford bekroond met een posterprijs ('Mining the Chemical Proteome', 2015). Zijn mondelinge presentatie bij FIGON Dutch Medicine Days te Ede (2015) werd als beste presentatie verkozen door de KNCV sectie Pharmacochemie. Hij werd geselecteerd als delegatie van Nederland en uitgenodigd voor het Young Medicinal Chemist Symposium (EFMC-YMCS'16) in Manchester, Verenigd Koninkrijk. Zijn mondelinge presentatie over selectieve en reversibele diacylglycerol lipase remmers werd daar bekroond door de European Federation of Medicinal Chemistry (EFMC) als beste presentatie uit alle aanwezige landelijke prijswinnaars en sprekers. Hij is een uitgenodigd spreker voor het Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC'17) symposium in Augustus 2017 in Wenen (Oostenrijk).

Curriculum Vitae

English

Freek Janssen was born on March 25th 1988 in Geldrop, the Netherlands. He obtained his higher general secondary education diploma (Havo) at Raayland College in Venray in 2005. He started his Bachelor Applied Science at Fontys Hogescholen in Eindhoven with a major in organic chemistry and minor in applied psychology. In addition, he was an active member of the educational committee. His final internship was conducted at Schering-Plough/ Organon in Oss, the Netherlands in 2009. Here, he focused on application of continuous flow technology in drug development. He completed his Bachelors of Applied Science (BASc) with distinction and received an honorable mention from the Dutch Chemistry Society (KNCV) 'Gouden Spatel' for his bachelor thesis in the same year.

In September 2009 he started the masters Chemistry at the Radboud University of Nijmegen. During his research project in the group of prof. dr. F.P.J.T. Rutjes, he focused on the total synthesis of natural product iminosugars, employing one-pot multi enzyme cascade biocatalysis with aldolases. In 2012 he obtained his Masters of Science (MSc) *bene meritum* from the Radboud University. During his masters he was also main teacher Chemistry at Lyceo and entertainer at Chemistry4Fun.

In September 2012, he started as a PhD candidate at Leiden University in the Bio-organic Synthesis group. His research was conducted under supervision of prof. dr. H.S. Overkleeft and dr. M. van der Stelt. During the final two years he transferred to the new department of Molecular Physiology, led by dr Mario van der Stelt. Parts of the research have been presented at various conferences. During the Chemical Biology meeting in Oxford he was awarded a poster presentation prize ('Mining the Chemical Proteome', 2015). His oral presentation during FIGON Dutch Medicine Days in Ede, the Netherlands (2015) was awarded as best oral presentation by the KNCV section Medicinal Chemistry. He was selected as delegate for the Netherlands and invited to present his work at the Young Medicinal Chemist Symposium (EFMC-YMCS'16) in Manchester, United Kingdom. Here, he presented his work on selective and reversible diacylglycerol lipase inhibitors and was awarded the best oral presentation by the European Federation of Medicinal Chemistry (EFMC) from all the national winners and speakers. He is an invited speaker at the Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (EFMC-ASMC'17) symposium in August 2017 in Vienna (Austria).

