



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Discovery of BUB1 kinase inhibitors for the treatment of cancer

Bosman, R.E.J.

Citation

Bosman, R. E. J. (2022, September 29). *Discovery of BUB1 kinase inhibitors for the treatment of cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3464552>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3464552>

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

List of publications

Patent

4-Substituted (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-1*H*-pyrazoles as BUB1 inhibitors useful for treating cancers

R.E.J. Bosman, C.A.A. van Boeckel, R.C. Buijsman, A.P.A. de Man, M. van der Stelt.
EP22178710.4. Filing date: June 13, **2022**.

Curriculum Vitae

Rob Bosman was born on January 30th, 1993 in Delft, The Netherlands. He obtained his high school diploma (pre-university level, VWO) from the Stanislascollege Westplantsoen in Delft in 2011. He subsequently started his studies for a bachelor's degree in Molecular Science and Technology at Leiden University and Delft University of Technology. After a minor "Modern Drug Discovery" (Leiden University), he performed a research internship titled "*Development of β 1i- and β 5i-specific proteasome inhibitors*" in the Bio-organic Synthesis group at Leiden University. The bachelor's degree was obtained in 2014.

The same year, he started the master's program Chemistry with a specialization in "Research in Chemistry". As part of his master's program, he performed a research internship in the Molecular Physiology group at Leiden University, under the supervision of prof. dr. M. van der Stelt. This research, titled "*Development of NAPE-like photoaffinity probes for labeling NAPE-PLD*", was focused on the synthesis and biochemical evaluation of NAPE-PLD substrate-based probes using diazirines as photoactivatable groups. In 2016, Rob obtained his master's degree.

In October 2016, he started his doctoral studies in the Molecular Physiology group at Leiden University under the supervision of prof. dr. M. van der Stelt and prof. dr. C.A.A. van Boeckel. The research described in this thesis was performed in collaboration with Dr. R.C. Buijsman of Netherlands Translational Research Center (NTRC). NWO, Topsector Chemie (TKI-project 'OncoDrugs') and Oncode Institute are kindly acknowledged for financial support.

Parts of the research described in this thesis were orally presented at CHAINS (online, 2020) and the Oncode Institute Annual Scientific Meeting (NL, 2020). Posters were presented at CHAINS (NL, 2017-2019).

Dankwoord

Als onderzoek een sport zou zijn, dan is onderzoek zonder twijfel een teamsport. Wat mij betreft halen samenwerkingen met teams van verschillende disciplines het beste in een onderzoek naar boven. Daarnaast is de directe omgeving waarin een onderzoeker zich verkeert tijdens het onderzoekstraject een belangrijke factor voor zijn/haar motivatie. Ik wil hierbij dan ook een aantal mensen bedanken die hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift (in de hoop niemand te zijn vergeten 😊).

Allereerst wil ik *Mario van der Stelt* bedanken. *Mario*, jij hebt mij de mogelijkheid gegeven om te doen wat ik het leukste vind: onderzoek doen gericht op het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Ik waardeer de vrijheid die ik heb gekregen om mijn eigen ideeën uit te werken en jij stuurde bij waar nodig. Daarnaast wil ik je bedanken voor de goede feedback die je had op posters, presentaties en mijn proefschrift, dit heeft in mijn optiek altijd waardevolle verbeteringen opgeleverd. *Stan van Boeckel*, ook jou wil ik bedanken. Met jouw input en geweldige humor was jij een waardevolle toevoeging tijdens onze werkbesprekingen.

Het project dat is beschreven in dit proefschrift is vanaf het begin af aan in nauwe samenwerking uitgevoerd met Netherlands Translational Research Center (NTRC). Allereerst wil ik mijn co-promotor *Rogier Buijsman* bedanken. Vanaf onze eerste ontmoeting, heb ik onze samenwerking altijd als zeer prettig ervaren. Je jarenlange ervaring in het veld hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan het project. Daarnaast heeft NTRC op diverse vlakken bijgedragen aan dit project. *Jos de Man* en *Joost Uitdehaag*, bedankt voor jullie bijdrage aan de werkbesprekingen, onder meer over synthese en kristallografische data. *Diep Vu*, bedankt voor het meten van diverse ADME en oplosbaarheid assays en *Martine Prinsen* bedankt voor het uitvoeren van de Oncolines screen en het ontwikkelen van de biochemische BUB1 assay.

De zoektocht naar nieuwe remmers voor BUB1 begon bij de hit identificatie door middel van een high-throughput screen. *Willemijn Wouters*, bedankt dat je mij heb meegenomen door het hele proces van high-throughput screening in het Pivot Park Screening Centre. Dit proces heeft mij erg gefascineerd en ik vond het een zeer leuke ervaring. *Helma Rutjes* en *Stan van Boeckel*, ook jullie wil ik graag bedanken voor jullie bijdrage aan het uitvoeren van deze screen en het hit selectie proces.

Analyses zijn een belangrijk onderdeel van een onderzoek. Tijdens mijn onderzoek heb ik dan ook veelvuldig gebruik gemaakt van diverse analyseapparatuur. Allereerst wil ik *Hans van den Elst* bedanken. *Hans*, jij hebt er continu voor gezorgd dat het analyse lab in de DE3 vleugel bleef draaien (en dat doe je uiteraard nog steeds). Naast dat je altijd klaar stond om vragen te beantwoorden over alle apparatuur, heb je een belangrijke bijdrage geleverd aan het meten van hoge resolutie massa (HRMS) en het zuiveren van verbindingen. Ook onze niet-wetenschappelijke conversaties heb ik altijd als prettig ervaren. Naast de genoemde

analyses, kan de NMR ook niet ontbreken. *Fons* and *Karthick*, I would like to thank you for your support to me, but also to the students I have supervised.

As mentioned above, the working environment of a researcher is also important. Therefore, I would like to thank all current group members: *Alexander, Annemarieke, Anthe, Berend, Daan, Floor, Frans, Hedwich, Jeroen, Jessica, Joel, Julia, Laura, Marnix, Mirjam, Na, Noëlle, Stephan, Tom, Verena, Wouter* and *Xinyu*, as well as the former members of our group: *Andrea, Annelot, Bing, Elliot, Emanuele, Eva, Florian, Freek, Hans den Dulk, Hui, Juan, Kim, Marc, Marjolein, Ming, Natascha, Patrick, Sebastiaan, Sebastian, Timo* and *Vasu* for creating an amazing atmosphere. I very much appreciate how close we are/have been as a group and greatly enjoyed our countless lunch breaks, coffee breaks, (non-)scientific discussions and parties. You were always willing to help me out and made me really enjoy my work. In addition, I would like to thank all current and former members of the Biosyn group for being part of this great atmosphere. Ook wil ik het ondersteunende personeel bedanken. *Astrid, Bobby, Jessica, Nico, Rian* en *Richard*, bedankt voor jullie hulp en ondersteuning. In het bijzonder, *Richard*, bedankt voor het op zeer nauwkeurige wijze controleren van de experimentele hoofdstukken, ik heb dit erg gewaardeerd.

Parts of the research described in this thesis were established through collaborations with people from different labs. I would like to thank *Misbha Ud Din Ahmad, Robbie Joosten, Patrick Celie, Danique Ammerlaan* and *Anastassis Perrakis* from the Netherlands Cancer Institute (NKI) for their contribution to the crystallization studies which are currently exploited for further optimization of the inhibitors. In addition, *Maaïke Lambers, Carlos Sacristan* and *Geert Kops* from the Hubrecht Institute are kindly acknowledged for their ongoing studies on exploring the effects of ROB433 and ROB464 in living cells. Furthermore, I would like to thank *Alexander Turkin* and *Emil Pot* from the Onco Institute for their help in the patent application and Onco Institute itself for funding.

During my PhD research, I supervised a large number of students. *Aukje, Bas, Bibi, Britt, Cesar, Floran, Jessica, Joel, Julian, Kevin, Maya, Na* and *Titia*, thank you all for your effort during your internships. Your contribution to this research project is very much appreciated.

Tenslotte wil ik mijn ouders, familie en vrienden bedanken voor hun support en interesse in waar ik mij de afgelopen jaren mee bezig heb gehouden. *Syl*, bedankt voor al je geruststellingen, hulp en 'begrip' voor alle lange dagen die ik heb gemaakt. "Ik ben bijna klaar" was eigenlijk nooit echt "bijna", maar gelukkig nam je mij dat vrijwel nooit kwalijk 😊.

