

BESSION Thierry

Professeur Chimie thérapeutique
Université de Rouen (UFR Médecine-Pharmacie)
Courriel : thierry.besson@univ-rouen.fr
tel : 02-35-52-29-04



Mots-clés: Inhibiteurs de Kinases, Chimie des N-aryl imino-1,2,3-dithiazoles et du sel d'Appel (4,5-dichloro-1,2,3,-dithiazolium chloride), Chimie assistée par micro-ondes

Parcours

- 1989-1992 :** Thèse réalisée au **LCBA UMR 6005** à l'Université d'Orléans (Prof Gérald GUILLAUMET) – Allocataire MRT – Moniteur puis ATER Chimie Organique (fin 1992), Université d'Orléans.
- 1993 :** **Stage post-doctoral**, Imperial College, London (Prof C.W. REES).
- Sept 1993 :** **Maître de Conférences** à l'IUT de La Rochelle, section CNU 32.
- Sept 1999 :** **Professeur C2 puis C1 (2005)**, Université de la Rochelle, UFR Sciences, section CNU 32.
- Sept 2006 :** **Professeur C1 Université de Rouen**, UFR Médecine-Pharmacie, section CNU 86.

Activités d'Enseignements

Activités pédagogiques Cours et TP :

- Responsable des enseignements de chimie thérapeutique - UFR Médecine-Pharmacie, en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} année de Pharmacie, Rouen : Médicaments des systèmes hormonaux, cardiovasculaire, système nerveux central, antidiabétiques, douleur et inflammation, etc. : Synthèses, propriétés physicochimiques et RSA (relations Structure-Activité).
- Enseignement sur la chimie assistée par micro-ondes en Master 2 – Universités de Rouen et d'Orléans.

Activités Administratives

Au sein du département de Pharmacie

- Membre du Conseil de Département, du Conseil Scientifique et de la CCSE 85-86-87 du Département de Pharmacie.

Responsabilités au sein de l'UMR :

- Membre de l'Equipe de Direction (ED) de l'UMR 6014 et de l'équipe 5.
- Membre du Conseil d'Unité de l'UMR 6014.
- Membre de la Commission Equipement de l'UMR6014 & IRCOF

Action de valorisation, expertise :

- Formation du personnel ou consulting pour diverses entreprises de la pharmacie et la chimie fine, principalement dans le domaine de la chimie-assistée par micro-ondes.
- Expertise régulière de dossiers (financements, promotions, prix scientifiques) pour des fondations, des universités européennes et diverses agences d'état.
- Membre du conseil scientifique de start-up (VFP therapies)

Production scientifique

Production scientifique depuis 1990 :

- Brevet: **1**
- Chapitres d'ouvrages: **7**
- Publications (revues internationales à comité de lecture): **117**
- Publication électroniques : **2** ; dans recueils de congrès publiés: **9**
- Encadrement de thèses depuis 1994: **15**
- Conférences et séminaires:
- Conférences invitées (international): **9**; en milieu académique (national): **18** ; en milieu industriel: **15**
- Communications orales (national et international): **10**, affiches: **98**; exposés de vulgarisation: **6**
- Organisation de congrès : internationaux **5**, nationaux **3**

Brevet :

Leblond, B.; Casagrande, A.-S.; Désiré, L.; Foucourt A.; Besson, T.
DYRK1 inhibitors and uses thereof. WO 2013026806; *Chem. Abst.* **2013**, *158*, 390018.

Chapitre d'ouvrage récent :

Besson, T.; Kappe, C. O.
Chapter 7. Microwave susceptors. in *Microwaves in Organic Synthesis* (3rd ed.), Loupy, A., de la Hoz, A. Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2013, Vol. 1, pp 297-346.

Publications significatives récentes :

- (1) Design and Synthesis of Thiazolo[5,4-*f*]quinazolines as DYRK1A Inhibitors, Part I. Foucourt A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Girard, A.; Taverne, T.; Désiré, L.; Casagrande, A.-S.; Leblond, B.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 15546-15571.
- (2) Design and Synthesis of Thiazolo[5,4-*f*]quinazolines as DYRK1A Inhibitors, Part II. Foucourt A.; Hédou, D.; Dubouilh-Benard, C.; Girard, A.; Taverne, T.; Casagrande, A.-S.; Désiré, L.; Leblond, B.; Besson, T. *Molecules* **2014**, *19*, 15411-15439.
- (3) A Novel DYRK1A (Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1A) Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease: Effect on Tau and Amyloid Pathologies in Vitro. Courtadeur, S.; Benyamine, H.; Delalonde, L.; de Oliveira, C.; Leblond, B.; Foucourt, A.; Besson, T.; Casagrande, A.-S.; Taverne, T.; Girard, A.; Pando, M.P.; Désiré, L. *J. Neurochem.* **2015**, *133*, 440-451.
- (4) Synthesis and molecular modelling studies of 8-arylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-amines as multitarget Ser/Thr kinases inhibitors. Loidreau, Y.; Deau, E.; Marchand, P.; Nourrisson, M.-R.; Logé, C.; Coadou, G.; Loaëc, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 124-134.
- (5) DYRK1A controls the transition from proliferation to quiescence during lymphoid development by destabilizing Cyclin D3. Thompson, B.; Bhansali, R.; Diebold, L.; Cook, D. E.; Stolzenburg, L.; Casagrande, A. -S.; Besson, T.; Leblond, B.; Desire, L.; Malinge, S.; Crispino, J. D. *J. Exp. Med.* **2015**, *212*, 723-740.
- (6) Ligand-free Pd-Catalyzed and Copper-Assisted C-H Arylation of Quinazolin-4-ones with Aryl Iodides under Microwave Heating. Laclef, S.; Harari, M.; Godeau, J.; Schmitz-Afonso, I.; Bischoff, L.; Hoarau, C.; Levacher, V.; Fruit, C.; Besson, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1700-1703.

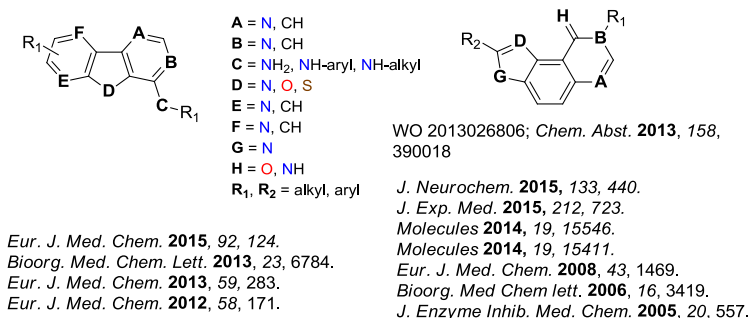
Thématiques de recherche

1. Synthèse et valorisation d'hétérocycles

- Conception « drug design » de composés inhibiteurs potentiels de kinases intervenant dans les maladies neurodégénératives et les cancers.

L'expérience acquise depuis plus de dix années et les résultats obtenus par les biologistes et biochimistes impliqués dans le projet ont permis la conception de molécules sur lesquelles nous fondons un réel espoir. Parmi ces inhibiteurs de kinases, deux populations de molécules se distinguent : l'une à activité anticancéreuse et l'autre à potentiel d'action sur des maladies impliquant le système nerveux central.

Inhibiteurs de Kinases impliquées dans les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Down syndrom (trisomie 21), Parkinson)



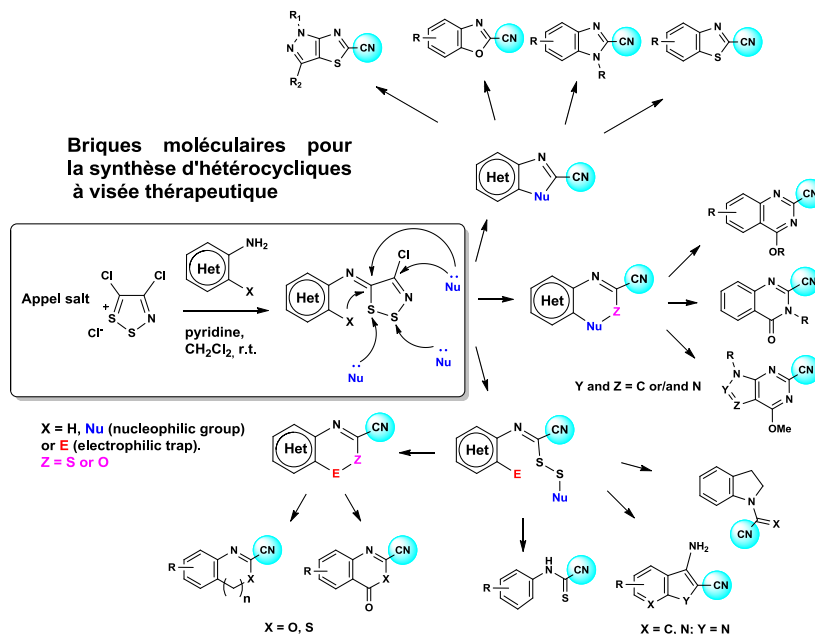
Parmi les faits marquants récents, diverses molécules ont été préparées dans le cadre de la collaboration entre notre groupe et la société Diaxonhit therapeutics (WO 2013026806). Certains de ces produits, l'EHT 5372 ou EHT 1610 par exemple, ont montré une réelle spécificité sur un panel de 340 kinases. Ce sont de puissants inhibiteurs des kinases DYRK 1A et DYRK1B (appelée aussi MirK) avec des valeurs d'IC₅₀ picomolaires. En inhibant DYRK1A et DYRK1B les composés préparés par l'équipe *Hétérocycles* du COBRA peuvent potentialiser l'effet d'agents de chimiothérapie usuels en perturbant la résistance des cellules cancéreuses *via* la phase de quiescence.

2. Développement d'outils pour la synthèse de briques ou « scaffolds » hétérocycliques azotés et soufrés utilisables en chimie médicinale : le sel d'Appel (Chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium)

Chimie des 5-N-arylimino-4-chloro-1,2,3-dithiazoles : La possibilité d'obtenir des noyaux hétérocycliques variés :

Le chlorure de 4,5-dichloro-1,2,3-dithiazolium (communément appelé Sel d'Appel) peut réagir avec diverses amines aromatiques pour donner, avec de bons rendements, les *N*-arylimino-1,2,3-dithiazoles correspondantes. Après réaction avec certains nucléophiles, ces imines sont elles-mêmes transformées en divers motifs hétérocycliques possédant un groupement carbonitrile.

L'ensemble de ces réactions se révèle utile à la constitution de bibliothèques de précurseurs ou d'intermédiaires de synthèse de composés polycycliques à visée thérapeutique. Pour chaque motif hétérocyclique ainsi obtenu, nous développons une approche mécanistique des réactions mises en jeu.

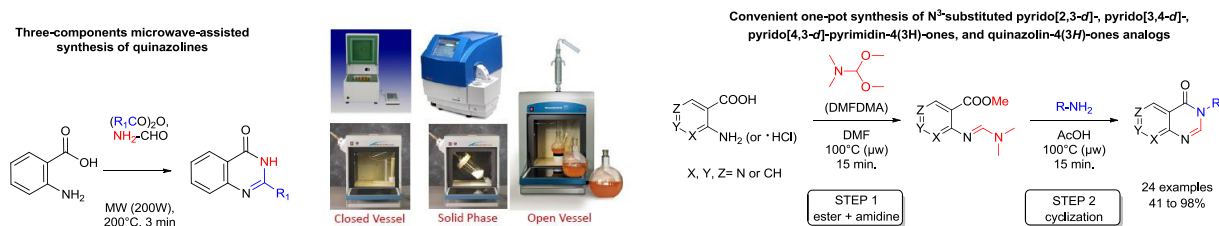


3. Méthodes de synthèse assistées par irradiation micro-onde, chimie durable éco-compatible.

- Méthodes sous micro-ondes adaptées à la synthèse de médicaments (collaboration avec divers laboratoires pharmaceutiques et sociétés concepteurs de réacteurs : collaboration Milestone s.r.l, Italie, anthon-Paar, Autriche)
- Étude de phénomènes non-usuels, nouveaux produits apparus lors d'un transfert vers les micro-ondes : Publications récentes issues de collaborations avec des laboratoires
- Académiques : CEISAM - Université de Nantes, équipe SMS- IRCOF, Université de Tours, CEA Saclay & Université de Moncton (Canada),
- Industriels : Sté Schering-Ploug, (Riom), Servier (Croissy), Oril (Bolbec), Janssen (Val-de-Reuil).

Valorisation du savoir-faire dans ce domaine : (20 années d'expérience) par des conseils et formations dédiées au monde industriel, parmi les plus récentes interventions : Sanofi (Vitry et Toulouse), Bayerscrop (Lyon), Janssen-Cilag (Val de Reuil), Servier (Croissy sur Seine), Galapagos (Romainville), Milestone s.r.l. (Italie), Anton-Paar (Autriche).

Nous étudions les possibilités de dégradation contrôlée, sous micro-ondes, de certains réactifs tels que le DMSO, le formamide, le DMF et ses dérivés (par ex. DMF-DMA), pour réaliser la synthèse de nouveaux hétérocycles à fort potentiel thérapeutique. Les réactions multi-composants et leurs enchainements sans purification font parties de nos stratégies. Ce travail est réalisé avec un contrôle strict des conditions opératoires (fibre optique, pyromètre IR, pression).



Microwave-assisted (3+2) cycloaddition and Suzuki-Miyaura cross-coupling for a concise access to novel polyaromatic scaffolds

