

Abstract

La metilazione dei residui di arginina, catalizzata dalle arginina metiltransferasi (PRMT), è la principale modifica post-trascrizionale delle proteine citoplasmatiche e nucleari. Ad oggi, in letteratura, sono descritti solo pochi modulatori chimici delle PRMTs. In questa tesi è riportata la sintesi di una serie di composti strutturalmente correlati con *l'arginine methyltransferase inhibitor 1* (AMI-1). Le alterazioni strutturali includono: 1) la sostituzione delle funzioni solfoniche con le bioisosteriche carbossiliche; 2) lo scambio della funzione ureidica con una bis ammidica o con uree miste; 3) l'introduzione di funzioni contenenti un azoto basico; 4) l'isomerizzazione della parte ammino-idrossinaftoica della molecola; 5) lo studio della possibile bioisosteria del nucleo naftoico con uno indolico.

L'attività biologica di questi composti è stata valutata sia nei confronti di varie arginina metiltransferasi (fungale RmtA, hPRMT1, hCARM1, hPRMT3, hPRMT6) che di alcune lisina metiltransferasi (SET7/9 and G9a) utilizzando sia substrati istonici che non istonici. Sono stati inoltre effettuati studi di binding mode.

I derivati bis-carbossilici **1b** e **7b** hanno dimostrato la migliore attività inibente nei confronti delle PRMTs, sia *in vitro* che *in vivo*, con un potenziale comparabile all'**AMI-1**, ed una selettività totale. È stato inoltre identificato il primo attivatore potente e selettivo (**33a**) di CARM-1.

Infine è stata sviluppata una metodica di α -amminazione di aril ossindoli catalizzata da chinidine divmeriche. Questa procedura è robusta e selettiva, producendo i composti desiderati con rese e enantioselettività eccellenti.